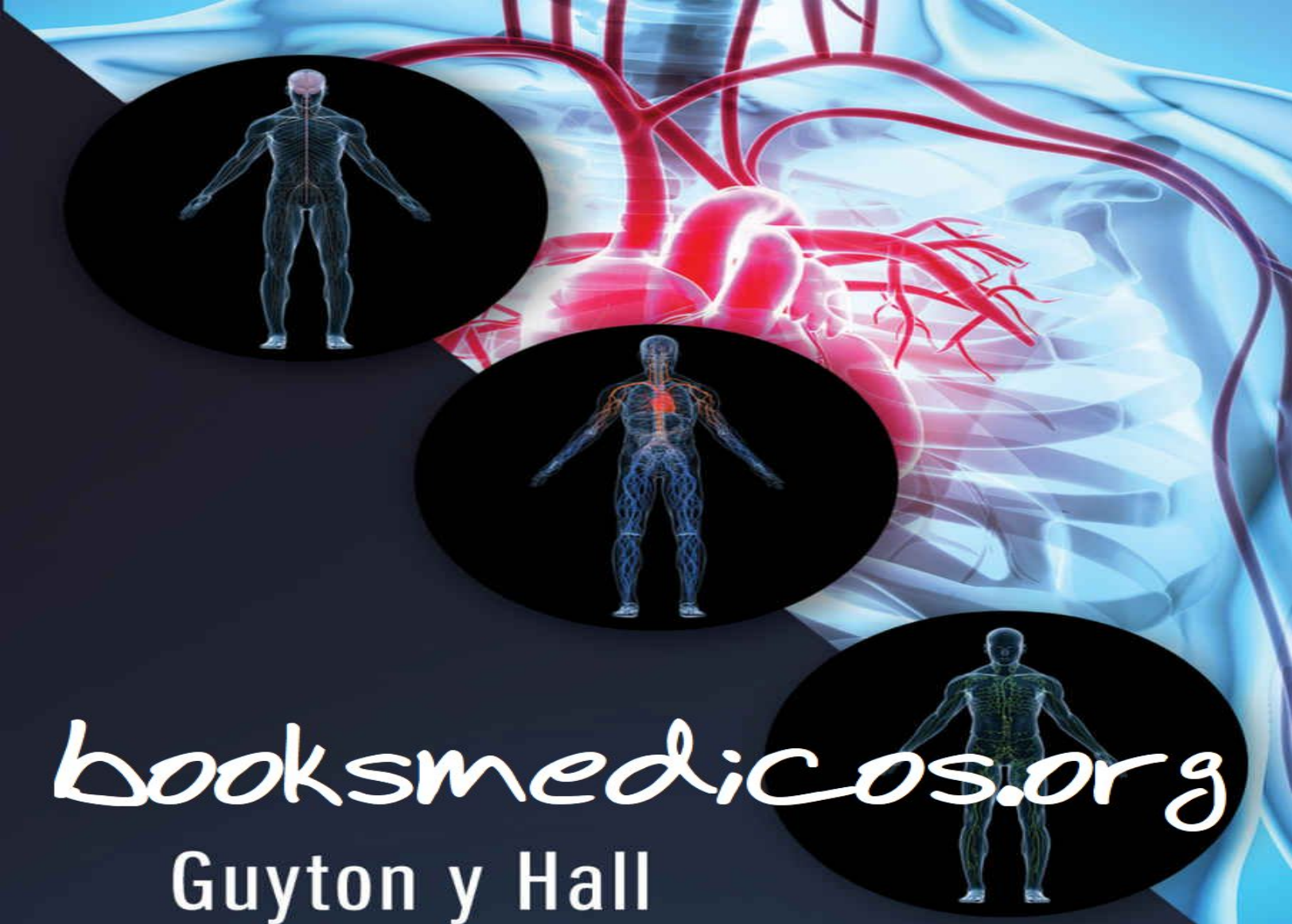


booksmedicos.org

Guyton y Hall

COMPENDIO DE

fisiología médica

14.ª EDICIÓN

JOHN E. HALL
MICHAEL E. HALL

ELSEVIER

Guyton y Hall. Compendio de fisiología médica

DECIMOCUARTA EDICIÓN

John E. Hall, PhD

Arthur C. Guyton Professor and Chair
Department of Physiology and Biophysics
Director of the Mississippi Center for Obesity Research
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

Michael E. Hall, MD, MS

Associate Professor
Department of Medicine
Division of Cardiovascular Diseases
Associate Vice Chair for Research
Department of Physiology and Biophysics
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

Índice de capítulos

Instrucciones para el acceso en línea

Cubierta

Portada

Página de créditos

Prefacio

Unidad I: Introducción a la fisiología: la célula y la fisiología general

Capítulo 1: Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno»

- Mecanismos de la homeostasis: mantenimiento de un entorno interno casi constante (p. 4)
- Sistemas de control del organismo (p. 7)
- Resumen: automatismo del organismo (p. 10)

Capítulo 2: La célula y sus funciones

- Organización de la célula (p. 13)

Estructura de la célula (p. 14)

Sistemas funcionales de la célula (p. 21)

Capítulo 3: Control genético de la síntesis proteica, las funciones de la célula y la reproducción celular

Transcripción: transferencia del código de ADN del núcleo celular al código de ARN del citoplasma (p. 33)

Traducción: síntesis de polipéptidos en los ribosomas a partir del código genético en el ARNm (p. 37)

Control de la función génica y actividad bioquímica de las células (p. 38)

El sistema genético de ADN controla la reproducción celular (p. 41)

Unidad II: Fisiología de la membrana, el nervio y el músculo

Capítulo 4: Transporte de sustancias a través de las membranas celulares

La membrana celular consiste en una bicapa lipídica con proteínas de transporte (p. 51)

Difusión (p. 52)

Transporte activo de sustancias a través de las membranas (p. 58)

Capítulo 5: Potenciales de membrana y potenciales de acción

Física básica de los potenciales de membrana (p. 63)

Potencial de membrana en reposo de las neuronas (p. 65)

Potencial de acción de las neuronas (p. 67)

Propagación del potencial de acción (p. 71)

Restablecimiento de los gradientes iónicos de sodio y potasio tras completarse los potenciales de acción: la importancia del metabolismo de la energía (p. 72)

Características especiales de la transmisión de señales en los troncos nerviosos (p. 74)

Capítulo 6: Contracción del músculo esquelético

Anatomía fisiológica del músculo esquelético (p. 79)

Mecanismo general de la contracción muscular (p. 81)

Mecanismo molecular de la contracción muscular (p. 82)

Energética de la contracción muscular (p. 86)

Características de la contracción de todo el músculo (p. 87)

Capítulo 7: Excitación del músculo esquelético: transmisión neuromuscular y acoplamiento excitación-contracción

Unión neuromuscular y transmisión de impulsos desde las terminaciones nerviosas a las fibras del músculo esquelético (p. 93)

Potencial de acción muscular (p. 97)

Acoplamiento excitación-contracción (p. 97)

Capítulo 8: Excitación y contracción del músculo liso

Contracción del músculo liso

Regulación de la contracción por los iones calcio (p. 103)

Control nervioso y hormonal de la contracción del músculo liso (p. 105)

Unidad III: El corazón

Capítulo 9: Músculo cardíaco: el corazón como bomba y la función de las válvulas cardíacas

Características distintivas del músculo cardíaco en relación con el músculo esquelético (p. 113)

Ciclo cardíaco (p. 117)

Regulación del bombeo cardíaco (p. 123)

Capítulo 10: Excitación rítmica del corazón

Sistema de excitación especializado y de conducción del corazón (p. 127)

Control de la excitación y la conducción en el corazón (p. 131)

Capítulo 11: Fundamentos de electrocardiografía

Derivaciones electrocardiográficas (p. 138)

Capítulo 12: Interpretación electrocardiográfica de las anomalías del músculo cardíaco y el flujo sanguíneo coronario: el análisis vectorial

Análisis vectorial de electrocardiogramas (p. 143)

Situaciones que provocan voltajes anormales del complejo QRS (p. 150)

Corriente de lesión (p. 152)

Anomalías de la onda T (p. 156)

Capítulo 13: Arritmias cardíacas y su interpretación electrocardiográfica

Ritmos sinusales anormales (p. 157)

Ritmos cardíacos anormales por bloqueo de la conducción del impulso (p. 158)

Extrasístoles (p. 160)

Taquicardia paroxística (p. 162)

Fibrilación ventricular (p. 163)

Fibrilación auricular (p. 166)

Unidad IV: La circulación

Capítulo 14: Visión general de la circulación: presión, flujo y resistencia

Características físicas de la circulación (p. 171)

Principios básicos de la función circulatoria (p. 173)

Interrelaciones entre la presión, el flujo y la resistencia (p. 173)

Capítulo 15: Distensibilidad vascular y funciones de los sistemas arterial y venoso

Distensibilidad vascular (p. 183)

Pulsaciones de la presión arterial (p. 184)

Las venas y sus funciones (p. 188)

Capítulo 16: Microcirculación y sistema linfático: intercambio de líquido capilar, líquido intersticial y flujo linfático

Estructura de la microcirculación y del sistema capilar (p. 193)

Intercambio de agua, nutrientes y otras sustancias entre la sangre y el líquido intersticial (p. 195)

Intersticio y líquido intersticial (p. 196)

La filtración de líquidos a través de los capilares está determinada por las presiones hidrostática y coloidosmótica y por el coeficiente de filtración capilar (p. 197)

Sistema linfático (p. 201)

Capítulo 17: Control local y humoral del flujo sanguíneo por los tejidos

Control local del flujo sanguíneo en respuesta a las necesidades tisulares (p. 205)

Mecanismos de control del flujo sanguíneo (p. 205)

Control humoral de la circulación (p. 214)

Capítulo 18: Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la presión arterial

Sistema nervioso autónomo (p. 217)

Función del sistema nervioso en el control rápido de la presión arterial (p. 220)

Capítulo 19: Función dominante de los riñones en el control a largo plazo de la presión arterial y en la hipertensión: el sistema integrado de regulación de la presión arterial

Sistema de líquidos renal-corporal para el control de la presión arterial (p. 229)

Hipertensión (p. 234)

Función del sistema renina-angiotensina en el control de la presión arterial (p. 236)

Resumen de los sistemas con múltiples aspectos integrados de regulación de la presión arterial (p. 243)

Capítulo 20: Gasto cardíaco, retorno venoso y su regulación

Control del gasto cardíaco por el retorno venoso: mecanismo de Frank-Starling del corazón (p. 245)

Elevación y disminución patológica del gasto cardíaco (p. 248)

Un análisis cuantitativo de la regulación del gasto cardíaco (p. 250)

Métodos para medir el gasto cardíaco (p. 256)

Capítulo 21: Flujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco durante el ejercicio; la circulación coronaria y la cardiopatía isquémica

El flujo sanguíneo aumenta mucho en el músculo esquelético durante el ejercicio (p. 259)

Circulación coronaria (p. 262)

Capítulo 22: Insuficiencia cardíaca

Dinámica circulatoria en la insuficiencia cardíaca (p. 271)

Insuficiencia cardíaca izquierda unilateral (p. 275)

Insuficiencia cardíaca de bajo gasto: shock cardiógeno (p. 275)

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal o reducida (p. 280)

La «insuficiencia cardíaca de alto gasto» puede producirse incluso en un corazón normal que esté sobrecargado (p. 280)

Capítulo 23: Válvulas y tonos cardíacos; cardiopatías valvulares y congénitas

Tonos cardíacos (p. 283)

Dinámica circulatoria anormal en las cardiopatías congénitas (p. 286)

Capítulo 24: Shock circulatorio y su tratamiento

Shock provocado por hipovolemia: shock hemorrágico (p. 294)

Fisiología del tratamiento en el shock (p. 300)

Otros efectos del shock en el cuerpo

Unidad V: Los líquidos corporales y los riñones

Capítulo 25: Regulación de los compartimientos del líquido corporal: líquidos extracelular e intracelular; edema

La ingestión y la pérdida de líquido están equilibradas durante las situaciones estables (p. 305)

El líquido corporal se distribuye entre el líquido extracelular y el líquido intracelular (p. 306)

El principio de la dilución del indicador puede medir los volúmenes de los compartimientos líquidos del cuerpo (p. 308)

La distribución del líquido entre los compartimientos intracelular y extracelular está determinada, principalmente, por el efecto osmótico de los electrólitos a través de la membrana celular (p. 310)

Volumen y osmolalidad de los líquidos intracelular y extracelular en estados anormales (p. 312)

Edema: exceso de líquido en los tejidos (p. 316)

Capítulo 26: El sistema urinario: anatomía funcional y formación de orina en los riñones

Anatomía fisiológica de los riñones (p. 322)

Micción (p. 324)

La formación de la orina es el resultado de la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular (p. 329)

Capítulo 27: Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control

Determinantes de la FG (p. 333)

Flujo sanguíneo renal (p. 336)

Los sistemas neurohormonales y los mecanismos intrarrenales controlan la FG y el flujo sanguíneo renal (p. 337)

La FG y el flujo sanguíneo renal se autorregulan cuando se modifica la presión arterial (p. 338)

Capítulo 28: Reabsorción y secreción tubular renal

Secreción tubular: movimiento neto de solutos desde los capilares peritubulares hacia los túbulos

Reabsorción de solutos y agua desde los túbulos en los capilares peritubulares

Reabsorción y secreción a lo largo de diferentes partes de la nefrona (p. 348)

Regulación de la reabsorción tubular (p. 355)

Uso de los métodos de aclaramiento para cuantificar la función renal (p. 360)

Capítulo 29: Concentración y dilución de orina; regulación de la osmolaridad del líquido extracelular y de la concentración de sodio

Los riñones excretan un exceso de agua mediante la formación de una orina diluida (p. 365)

Los riñones conservan agua excretando una orina concentrada (p. 367)

Cuantificación de la concentración y dilución renal de la orina: «agua libre» y aclaramientos osmolares (p. 374)

Trastornos en la capacidad de concentrar la orina (p. 374)

Control de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular (p. 375)

Importancia de la sed en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular (p. 377)

Capítulo 30: Regulación renal del potasio, el calcio, el fosfato y el magnesio; integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular

Regulación de la excreción y concentración de potasio en el líquido extracelular (p. 383)

Regulación de la excreción renal de calcio y de la concentración extracelular del ion calcio (p. 389)

Integración de los mecanismos renales de control del líquido extracelular (p. 392)

Importancia de la natriuresis por presión y de la diuresis por presión en el mantenimiento del equilibrio corporal del sodio y del líquido (p. 394)

Distribución del líquido extracelular entre los espacios intersticiales y el sistema vascular (p. 395)

Los factores nerviosos y hormonales aumentan la eficacia del control por retroalimentación renal-líquido corporal (p. 396)

Respuestas integradas a los cambios en la ingestión de sodio (p. 399)

Trastornos que dan lugar a aumentos grandes del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular (p. 399)

Trastornos que dan lugar a aumentos grandes del volumen de líquido extracelular con un volumen sanguíneo normal o reducido (p. 400)

Capítulo 31: Regulación acidobásica

Defensas frente a los cambios en la concentración de H+: amortiguadores, pulmones y riñones (p. 404)

Amortiguación de H+ en los líquidos corporales (p. 404)

Regulación respiratoria del equilibrio acidobásico (p. 408)

Control renal del equilibrio acidobásico (p. 409)

La combinación del exceso de H+ con los amortiguadores de fosfato y amoníaco en el túbulo genera «nuevo» HCO3– (p. 412)

Cuantificación de la excreción acidobásica renal (p. 414)

Corrección renal de la acidosis: aumento de la excreción de H+ y adición de HCO3– al líquido extracelular (p. 415)

Corrección renal de la alcalosis: menor secreción tubular de H+ y mayor excreción de HCO3– (p. 416)

Capítulo 32: Diuréticos y nefropatías

Los diuréticos y sus mecanismos de acción (p. 421)

Nefropatías (p. 423)

Unidad VI: Células sanguíneas, inmunidad y coagulación sanguínea

Capítulo 33: Eritrocitos, anemia y policitemia

Eritrocitos (glóbulos rojos)

Anemias (p. 446)

Policitemia (p. 447)

Capítulo 34: Resistencia del organismo a la infección: I. Leucocitos, granulocitos, sistema monocitomacrofágico e inflamación

Los neutrófilos y los macrófagos defienden frente a las infecciones (p. 450)

Participación de los neutrófilos y los macrófagos en la inflamación (p. 454)

Leucemias (p. 457)

Capítulo 35: Resistencia del organismo a la infección: II. Inmunidad y alergia

Inmunidad innata y adquirida

Atributos específicos del sistema del linfocito B: la inmunidad humoral y los anticuerpos (p. 462)

Atributos específicos del sistema del linfocito T: los linfocitos T activados y la inmunidad celular (p. 466)

Tolerancia del sistema de la inmunidad adquirida frente a los tejidos corporales propios: función del preprocesamiento en el timo y en la médula ósea (p. 468)

Alergia e hipersensibilidad (p. 469)

Capítulo 36: Grupos sanguíneos, transfusión y trasplante de órganos y de tejidos

Grupos sanguíneos O-A-B (p. 471)

Tipos sanguíneos Rh (p. 473)

Trasplante de tejidos y órganos (p. 475)

Capítulo 37: Hemostasia y coagulación sanguínea

Acontecimientos en la hemostasia (p. 477)

Mecanismo de la coagulación de la sangre (p. 479)

Enfermedades que causan hemorragia excesiva en los seres humanos (p. 484)

Enfermedades tromboembólicas (p. 486)

Anticoagulantes para uso clínico (p. 486)

Unidad VII: Respiración

Capítulo 38: Ventilación pulmonar

Mecánica de la ventilación pulmonar (p. 491)

Volúmenes y capacidades pulmonares (p. 495)

Volumen respiratorio minuto y ventilación alveolar (p. 497)

Funciones de las vías aéreas (p. 498)

Capítulo 39: Circulación pulmonar, edema pulmonar y líquido pleural

Anatomía fisiológica del sistema circulatorio pulmonar (p. 503)

Presiones en el sistema pulmonar (p. 503)

Volumen sanguíneo de los pulmones (p. 504)

Flujo sanguíneo a través de los pulmones y su distribución (p. 504)

El flujo sanguíneo regional en los pulmones depende de los gradientes de presión hidrostática causados por la gravedad (p. 505)

Dinámica capilar pulmonar (p. 507)

Líquido en la cavidad pleural (p. 509)

Capítulo 40: Principios físicos del intercambio gaseoso; difusión de oxígeno y dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria

Física de la difusión gaseosa y presiones parciales de gases (p. 511)

Composición del aire alveolar y su relación con el aire atmosférico (p. 513)

Difusión de gases a través de la membrana respiratoria (p. 515)

Efecto del cociente de ventilación-perfusión sobre la concentración de gas alveolar (p. 518)

Capítulo 41: Transporte de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre y los líquidos tisulares

Difusión de O2 de los alvéolos a la sangre capilar pulmonar (p. 521)

Transporte de O2 en la sangre arterial (p. 522)

Transporte del dióxido de carbono en la sangre (p. 528)

Capítulo 42: Regulación de la respiración

Centro respiratorio (p. 531)

Control químico de la respiración (p. 533)

Función de los quimiorreceptores periféricos para regular los niveles de O2 arterial durante la hipoxemia (p. 534)

Regulación de la respiración durante el ejercicio (p. 536)

Capítulo 43: Insuficiencia respiratoria: fisiopatología, diagnóstico, oxigenoterapia

Métodos útiles para estudiar las anomalías respiratorias (p. 541)

Fisiopatología de algunas alteraciones pulmonares concretas (p. 543)

Hipoxia y oxigenoterapia (p. 546)

Hipercapnia (p. 548)

Unidad VIII: Fisiología de la aviación, el espacio y el buceo en profundidad

Capítulo 44: Fisiología de la aviación, las grandes alturas y el espacio

Efectos de una presión de oxígeno baja sobre el organismo (p. 553)

Ingravidez en el espacio (p. 559)

Capítulo 45: Fisiología del buceo en profundidad y otras situaciones hiperbáricas

Efecto de las presiones parciales elevadas de gases individuales sobre el organismo (p. 561)

Oxigenoterapia hiperbárica (p. 566)

Unidad IX: El sistema nervioso: A. Principios generales y fisiología de la sensibilidad

Capítulo 46: Organización del sistema nervioso, funciones básicas de las sinapsis y neurotransmisores

Diseño general del sistema nervioso (p. 569)

Sinapsis del sistema nervioso central (p. 572)

Características especiales de la transmisión sináptica (p. 584)

Capítulo 47: Receptores sensitivos, circuitos neuronales para el procesamiento de la información

Receptores sensitivos (p. 587)

Clasificación fisiológica de las fibras nerviosas (p. 591)

Transmisión y procesamiento de las señales en grupos neuronales (p. 592)

Capítulo 48: Sensibilidades somáticas: I. Organización general, las sensaciones táctil y posicional

Clasificación de las sensibilidades somáticas (p. 599)

Detección y transmisión de las sensaciones táctiles (p. 599)

Vías sensitivas para la transmisión de señales somáticas en el sistema nervioso central (p. 601)

Transmisión por el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial (p. 601)

Capítulo 49: Sensibilidades somáticas: II. Dolor, cefalea y sensibilidad térmica

Sensaciones de dolor rápido y lento (p. 613)

Los receptores para el dolor se activan por estímulos mecánicos, térmicos y químicos (p. 613)

Vías dobles para la transmisión de las señales de dolor en el sistema nervioso central (p. 614)

Sistema de supresión del dolor (analgesia) en el encéfalo y en la médula espinal (p. 616)

Cefalea (p. 621)

Sensibilidad térmica (p. 622)

Unidad X: El sistema nervioso: B. Los sentidos especiales

Capítulo 50: El ojo: I. Óptica de la visión

Principios físicos de la óptica (p. 627)

Óptica del ojo (p. 630)

Sistema humoral del ojo: líquido intraocular (p. 635)

Capítulo 51: El ojo: II. Función receptora y nerviosa de la retina

Anatomía y función de los elementos estructurales de la retina (p. 639)

Fotoquímica de la visión (p. 641)

Visión en color (p. 645)

Función nerviosa de la retina (p. 646)

Capítulo 52: El ojo: III. Neurofisiología central de la visión

Vías visuales (p. 653)

Organización y función de la corteza visual (p. 654)

Patrones neuronales de estimulación durante el análisis de una imagen visual (p. 656)

Control autónomo de la acomodación y de la apertura pupilar (p. 660)

Capítulo 53: El sentido de la audición

La membrana timpánica y el sistema de huesecillos (p. 663)

Cóclea (p. 664)

Mecanismos auditivos centrales (p. 669)

Alteraciones de la audición (p. 672)

Capítulo 54: Los sentidos químicos: gusto y olfato

Sensaciones gustativas primarias (p. 675)

Sentido del olfato (p. 679)

Unidad XI: El sistema nervioso: C. Neurofisiología motora e integradora

Capítulo 55: Funciones motoras de la médula espinal: los reflejos medulares

Organización de la médula espinal para las funciones motoras (p. 685)

Receptores sensitivos musculares (husos musculares y órganos tendinosos de Golgi) y sus funciones en el control muscular (p. 686)

Reflejo flexor y reflejos de retirada (p. 691)

Reflejo extensor cruzado (p. 693)

Reflejos posturales y locomotores (p. 693)

Sección de la médula espinal y shock medular (p. 695)

Capítulo 56: Control de la función motora por la corteza y el tronco del encéfalo

Corteza motora y fascículo corticoespinal (p. 697)

Transmisión de señales desde la corteza motora hasta los músculos (p. 699)

Control de la función motora por el tronco del encéfalo

Sensaciones vestibulares y mantenimiento del equilibrio

Capítulo 57: Contribuciones del cerebelo y los ganglios basales al control motor global

El cerebelo y sus funciones motoras (p. 711)

Circuito neuronal del cerebelo (p. 712)

Función del cerebelo en el control motor global (p. 716)

Ganglios basales y sus funciones motoras (p. 720)

Integración de las numerosas partes del sistema de control motor total (p. 724)

Capítulo 58: Corteza cerebral, funciones intelectuales del cerebro, aprendizaje y memoria

Anatomía fisiológica de la corteza cerebral (p. 727)

Funciones cumplidas por áreas corticales específicas (p. 728)

Pensamientos, conciencia y memoria (p. 735)

Capítulo 59: El sistema límbico y el hipotálamo: mecanismos encefálicos del comportamiento y la motivación

Sistemas activadores-impulsores del encéfalo (p. 741)

Control neurohormonal de la actividad encefálica (p. 742)

Sistema límbico (p. 744)

Funciones específicas de otros componentes del sistema límbico (p. 749)

Capítulo 60: Estados de actividad cerebral: sueño, ondas cerebrales, epilepsia, psicosis y demencia

Sueño (p. 753)

Ondas cerebrales (p. 756)

Convulsiones y epilepsia (p. 757)

Funciones de los sistemas neurotransmisores específicos en los trastornos cerebrales (p. 760)

Capítulo 61: El sistema nervioso autónomo y la médula suprarrenal

Organización general del sistema nervioso autónomo (p. 763)

Características básicas del funcionamiento simpático y parasimpático (p. 765)

Farmacología del sistema nervioso autónomo (p. 774)

Capítulo 62: Flujo sanguíneo cerebral, líquido cefalorraquídeo y metabolismo cerebral

Flujo sanguíneo cerebral (p. 777)

Sistema del líquido cefalorraquídeo (p. 780)

Metabolismo cerebral (p. 784)

Unidad XII: Fisiología gastrointestinal

Capítulo 63: Principios generales de la función gastrointestinal: motilidad, control nervioso y circulación sanguínea

Principios generales de la motilidad gastrointestinal (p. 787)

Control nervioso de la función gastrointestinal: sistema nervioso entérico (p. 789)

Movimientos funcionales en el tubo digestivo (p. 792)

Flujo sanguíneo gastrointestinal: circulación esplácnica (p. 794)

Capítulo 64: Propulsión y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo

Ingestión de alimentos (p. 797)

Funciones motoras del estómago (p. 799)

Movimientos del intestino delgado (p. 802)

Movimientos del colon (p. 804)

Capítulo 65: Funciones secretoras del tubo digestivo

Principios generales de la secreción del tubo digestivo (p. 807)

Secreción de saliva (p. 809)

Secreción gástrica (p. 811)

Secreción pancreática (p. 815)

Secreción de bilis por el hígado (p. 817)

Secreciones del intestino delgado (p. 820)

Secreción de moco en el intestino grueso (p. 821)

Capítulo 66: Digestión y absorción en el tubo digestivo

La hidrólisis es el mecanismo de la digestión (p. 823)

Principios básicos de la absorción gastrointestinal (p. 827)

Absorción en el intestino delgado (p. 828)

Absorción en el intestino grueso: formación de heces (p. 831)

Capítulo 67: Fisiología de los trastornos gastrointestinales

Trastornos de la deglución y del esófago (p. 833)

Trastornos del estómago (p. 833)

Trastornos del intestino delgado (p. 835)

Trastornos del intestino grueso (p. 836)

Trastornos generales del tubo digestivo (p. 837)

Unidad XIII: Metabolismo y regulación de la temperatura

Capítulo 68: Metabolismo de los hidratos de carbono y formación del trifosfato de adenosina

Transporte de la glucosa a través de las membranas celulares (p. 844)

El glucógeno se almacena y se descompone en el hígado y el músculo (p. 845)

Liberación de la energía de la glucosa por la vía glucolítica (p. 846)

Formación de ATP por la oxidación del hidrógeno: proceso de la fosforilación oxidativa (p. 848)

Resumen de la formación del ATP durante la descomposición de la glucosa (p. 849)

Liberación anaeróbica de energía: glucólisis anaeróbica (p. 850)

Liberación de energía a partir de la glucosa por la vía de la pentosa fosfato (p. 850)

Formación de hidratos de carbono a partir de las proteínas y de las grasas: gluconeogenia (p. 851)

Capítulo 69: Metabolismo de los lípidos

Transporte de los lípidos en los líquidos corporales (p. 853)

Depósitos de grasa (p. 855)

Uso energético de los triglicéridos (p. 856)

Fosfolípidos y colesterol (p. 860)

Ateroesclerosis (p. 862)

Capítulo 70: Metabolismo de las proteínas

Transporte y almacenamiento de los aminoácidos (p. 865)

Funciones de las proteínas plasmáticas (p. 867)

Regulación hormonal del metabolismo proteico (p. 869)

Capítulo 71: El hígado

Sistemas vascular y linfático del hígado (p. 871)

Funciones metabólicas del hígado (p. 873)

Medición de la bilirrubina en la bilis como herramienta clínico-diagnóstica (p. 874)

Capítulo 72: Equilibrio energético; regulación prandial; obesidad y ayuno; vitaminas y minerales

En condiciones estacionarias existe un equilibrio entre las entradas y salidas energéticas (p. 877)

Métodos para determinar el consumo de nutrientes por el organismo (p. 878)

Regulación de la ingestión de alimentos y la conservación de energía (p. 879)

Obesidad (p. 884)

Inanición, anorexia, caquexia y ayuno (p. 887)

Vitaminas (p. 888)

Metabolismo mineral (p. 891)

Capítulo 73: Energética y metabolismo

Energía anaeróbica frente a aeróbica (p. 894)

Tasa metabólica (p. 896)

Medición de la tasa metabólica

Capítulo 74: Regulación de la temperatura corporal y fiebre

Temperatura normal del organismo (p. 901)

Regulación de la temperatura corporal: importancia del hipotálamo (p. 905)

Alteraciones de la regulación térmica corporal (p. 909)

Unidad XIV: Endocrinología y reproducción

Capítulo 75: Introducción a la endocrinología

Coordinación de las funciones corporales por mensajeros químicos (p. 915)

Mantenimiento de la homeostasis y regulación de los procesos corporales (p. 915)

Química, síntesis, almacenamiento y secreción de las hormonas (p. 915)

Mecanismos de acción de las hormonas (p. 920)

Determinación de las concentraciones hormonales en la sangre (p. 926)

Capítulo 76: Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo

La hipófisis y su relación con el hipotálamo (p. 929)

El hipotálamo controla la secreción hipofisaria (p. 930)

Funciones fisiológicas de la hormona del crecimiento (p. 932)

La neurohipófisis y su relación con el hipotálamo (p. 938)

Capítulo 77: Hormonas metabólicas tiroideas

Síntesis y secreción de las hormonas metabólicas tiroideas (p. 941)

Funciones fisiológicas de las hormonas tiroideas (p. 944)

Regulación de la secreción de hormonas tiroideas (p. 948)

Enfermedades de la tiroides (p. 950)

Capítulo 78: Hormonas corticosuprarrenales

Química de la secreción corticosuprarrenal (p. 955)

Funciones de los mineralocorticoides: aldosterona (p. 958)

Funciones de los glucocorticoides (p. 962)

Andrógenos suprarrenales (p. 969)

Anomalías de la secreción corticosuprarrenal (p. 969)

Capítulo 79: Insulina, glucagón y diabetes mellitus

Química, síntesis y metabolismo de las hormonas pancreáticas (p. 973)

La insulina y sus efectos metabólicos (p. 973)

El glucagón y sus funciones (p. 982)

La somatostatina inhibe la secreción de glucagón e insulina (p. 983)

Diabetes mellitus (p. 984)

Capítulo 80: Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y el fosfato, vitamina D, huesos y dientes

Regulación del calcio y el fosfato en el líquido extracelular y en el plasma (p. 991)

El hueso y su relación con el calcio y el fosfato extracelulares (p. 993)

Vitamina D (p. 997)

Hormona paratiroidea (p. 999)

Calcitonina (p. 1002)

Resumen del control de la concentración de iones calcio (p. 1003)

Fisiopatología de la hormona paratiroidea y las enfermedades óseas (p. 1004)

Fisiología de los dientes (p. 1006)

Capítulo 81: Funciones reproductoras y hormonales masculinas

Espermatogenia (p. 1011)

Acto sexual masculino (p. 1016)

Hormonas sexuales masculinas (p. 1017)

Esterilidad masculina (p. 1023)

Capítulo 82: Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas

Sistema hormonal femenino (p. 1027)

Ciclo ovárico mensual (p. 1028)

Funciones de las hormonas ováricas: estradiol y progesterona (p. 1032)

Regulación del ritmo mensual femenino: interrelación entre las hormonas ováricas e hipotalámico-hipofisarias (p. 1037)

Acto sexual femenino (p. 1041)

Fertilidad femenina (p. 1042)

Capítulo 83: Embarazo y lactancia

Transporte, fecundación e implantación del óvulo fecundado (p. 1045)

Función de la placenta (p. 1047)

Factores hormonales en el embarazo (p. 1049)

Parto: el proceso del nacimiento (p. 1054)

Lactancia (p. 1056)

Capítulo 84: Fisiología fetal y neonatal

Crecimiento y desarrollo funcional del feto (p. 1061)

Adaptaciones del neonato a la vida extrauterina (p. 1063)

Problemas funcionales especiales en los neonatos (p. 1066)

Unidad XV: Fisiología del deporte

Capítulo 85: Fisiología del deporte

Deportistas hombres y mujeres (p. 1073)

Los músculos en el ejercicio (p. 1073)

Respiración durante el ejercicio (p. 1078)

Aparato cardiovascular durante el ejercicio (p. 1080)

Calor corporal durante el ejercicio (p. 1082)

Índice alfabético

Valores normales para medidas de laboratorio habituales seleccionadas

Página de créditos

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.°, 08029, Barcelona, España

Pocket Companion to Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology
Copyright © 2021 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
Previous editions copyrighted 2016, 2012, 2006, 2001, 1998.
ISBN: 978-0-323-64007-7

This translation of *Pocket Companion to Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology,* 14e, by John E. Hall and Michael E. Hall, was undertaken by Elsevier España, S.L.U., and is published by arrangement with Elsevier Inc.
Esta traducción de *Pocket Companion to Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology,* 14.ª ed., de John E. Hall y Michael E. Hall, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., y se publica con el permiso de Elsevier Inc.
Guyton y Hall. Compendio de fisiología médica, 14.ª ed., de John E. Hall y Michael E. Hall
© 2022 Elsevier España, S.L.U., 2016, 2012, 2007
ISBN: 978-84-9113-954-6
eISBN: 978-84-1382-148-1

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra.

Revisión científica:
Xavier Gasull Casanova
Catedrático de Fisiología
Departamento de Biomedicina
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona
Núria Comes Beltran
Profesora Agregada de Fisiología
Departamento de Biomedicina
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona
David Soto del Cerro
Profesor Agregado de Fisiología
Departamento de Biomedicina

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona

Servicios editoriales: GEA Consultoría Editorial S.L.
Depósito legal: B. 10.493 - 2021
Impreso en Polonia

Prefacio

La fisiología humana es una disciplina que enlaza las ciencias básicas con la medicina clínica. Tiene un carácter integrador y comprende el estudio de las moléculas y los componentes subcelulares, las células, los tejidos y los sistemas de órganos, así como los mecanismos de retroalimentación que coordinan estos componentes y nos permiten actuar como seres vivos. Dado que la fisiología humana es una disciplina en rápida expansión y cubre un ámbito muy extenso, la inmensa cantidad de información aplicable a la práctica de la medicina puede resultar abrumadora. Por consiguiente, uno de los objetivos principales de *Guyton y Hall. Compendio de fisiología médica* ha consistido en ordenar esta ingente cantidad de información en un libro de consulta de tamaño bolsillo, sin obviar por ello los más importantes principios básicos de la fisiología necesarios para el estudio de la medicina.

Guyton y Hall. Compendio de fisiología médica fue concebido como un complemento, y no como un sustituto, de *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica,* 14.ª edición. Su propósito es ofrecer una visión general concisa de los datos y conceptos más importantes del texto del que procede, presentados de un modo que facilite una rápida comprensión de los principios fisiológicos básicos. Entre las principales características de este compendio destacan las siguientes:

- El libro constituye una guía para aquellos estudiantes que deseen revisar el gran volumen de material del tratado de una forma rápida y eficaz. Los títulos de los distintos apartados resumen sucintamente los conceptos de los párrafos que los componen. De este modo, el estudiante podrá repasar rápidamente muchos de los principales conceptos del libro mediante la consulta de los títulos de los apartados.

- El índice general se corresponde con el del tratado, y los temas abordados contienen referencias directas a los números de página del texto principal. El compendio ha sido actualizado en paralelo a *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica,* 14.ª edición.
- El tamaño del libro se ha dimensionado de manera que pueda llevarse en el bolsillo de la bata y sirva de fuente inmediata de información.

Aunque este compendio contiene los datos más importantes necesarios para el estudio de la fisiología, no incluye los detalles que enriquecen los conceptos fisiológicos ni los ejemplos clínicos de las anomalías fisiológicas que sí tienen cabida en el tratado. Por tanto, recomendamos que la presente obra se utilice de forma conjunta con *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica,* 14.ª edición.

El Dr. Michael Hall, especializado en medicina interna, cardiología y fisiología, se ha unido al equipo para la preparación de la presente edición de *Guyton y Hall. Compendio de fisiología médica* y de *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica,* 14.ª edición.

Valoramos enormemente las observaciones y sugerencias de nuestros compañeros del Department of Physiology and Biophysics del University of Mississippi Medical Center. Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Stephanie Lucas por su excelente ayuda y a James Perkins por sus magníficas ilustraciones. También queremos mostrar nuestra gratitud a Kathleen Nahm, Elyse O'Grady, Manikandan Chandrasekaran y al equipo de Elsevier al completo, por su excelente trabajo editorial y de producción.

Nos hemos esforzado por hacer que esta obra sea lo más precisa posible y confiamos en que se considere una valiosa fuente en el estudio de la fisiología. Agradeceremos enormemente cualquier comentario o sugerencia que nos ayude a mejorarla.

John E. Hall, PhD

Michael E. Hall, MD, MS

Jackson, Mississippi

Unidad I: Introducción a la fisiología: la célula y la fisiología general

Capítulo 1: Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno»

Capítulo 2: La célula y sus funciones

Capítulo 3: Control genético de la síntesis proteica, las funciones de la célula y la reproducción celular

Capítulo 1: Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno»

La fisiología es la ciencia que pretende explicar la *función* de los seres vivos y de sus componentes. En la fisiología humana nos preocupan en especial las características del cuerpo humano que nos capacitan para percibir nuestro entorno, movernos, pensar y comunicarnos, reproducirnos y realizar todas las funciones que nos permiten sobrevivir y desarrollarnos como seres vivos.

La fisiología humana vincula las ciencias básicas con la medicina clínica e integra múltiples funciones de las moléculas y componentes subcelulares, las células, los tejidos y los órganos en las funciones del cuerpo humano como un ser vivo. Esta integración requiere comunicación y coordinación mediante un vasto conjunto de sistemas de control que actúan en todos los niveles, desde los genes que programan la síntesis de las moléculas a los complejos sistemas nerviosos y hormonales encargados de coordinar las funciones de células, tejidos y órganos del cuerpo en su conjunto. La vida del ser humano se basa en su funcionalidad global, que es considerablemente más compleja que la suma de las funciones de cada célula, tejido y órgano que lo componen.

Las células son las unidades vivas del cuerpo

Cada órgano es un agregado de muchas células que se mantienen unidas mediante estructuras intercelulares de soporte. El cuerpo en su conjunto contiene aproximadamente 35-40 billones de células, cada una de las cuales se adapta para realizar funciones especiales. Esas funciones celulares individuales se coordinan mediante muchos

sistemas reguladores que actúan sobre las células, los tejidos, los órganos y los sistemas corporales.

Aunque las múltiples células del cuerpo humano son muy diferentes entre sí respecto a sus funciones específicas, todas ellas comparten determinadas características básicas. Por ejemplo: 1) en todas ellas, el oxígeno se combina con los productos del metabolismo de la grasa, los hidratos de carbono o las proteínas para liberar la energía necesaria para mantener las funciones de las células; 2) prácticamente todas las células tienen la capacidad de reproducirse y, siempre que se destruyen células, las restantes regeneran nuevas células hasta restaurar el cupo, y 3) las células están bañadas en el líquido extracelular, cuya composición se regula con precisión.

Los microorganismos que viven en nuestro cuerpo superan ampliamente a las células humanas

En la piel, la boca, el aparato digestivo y la nariz medran comunidades de microorganismos que a menudo reciben el nombre de *microbiota*. Por ejemplo, el aparato digestivo contiene normalmente una población dinámica y compleja de 400 a 1.000 especies de microorganismos, muy superiores en número a nuestras células humanas. Aunque estos microorganismos pueden causar enfermedades, por lo general conviven en armonía con sus hospedadores humanos y nos aportan funciones vitales, entre ellas la inmunidad y la digestión de los alimentos, que son esenciales para nuestra supervivencia.

Mecanismos de la homeostasis: mantenimiento de un entorno interno casi constante (p. 4)

Esencialmente, todos los órganos y tejidos del cuerpo realizan funciones que ayudan a mantener relativamente estables los componentes del líquido extracelular, una situación que se denomina *homeostasis.* Gran parte de este texto sobre fisiología está dedicada a la forma en que cada célula, tejido u órgano contribuye a la homeostasis.

Transporte en el líquido extracelular y sistema de mezcla: aparato circulatorio

Aproximadamente el 50-70% del cuerpo humano adulto está formado por líquido, con aproximadamente dos tercios dentro de las células y un tercio en el líquido extracelular que rodea las células y circula en la sangre. El líquido extracelular se transporta por todo el organismo en dos etapas. La primera de ellas consiste en el movimiento de la sangre por el *aparato circulatorio;* la segunda es el movimiento del líquido entre los capilares sanguíneos y las células. El aparato circulatorio mantiene los líquidos del medio interno continuamente mezclados bombeando sangre a través del sistema vascular. A medida que la sangre atraviesa los capilares, una gran porción del líquido que contiene difunde, entrando y saliendo del líquido intersticial que se encuentra entre las células y permitiendo el intercambio continuado de sustancias entre las células y el líquido intersticial, y entre el líquido intersticial y la sangre.

Origen de los nutrientes en el líquido extracelular

- El *aparato respiratorio* proporciona el oxígeno al cuerpo y elimina el dióxido de carbono.
- El *aparato digestivo* digiere los alimentos y facilita la absorción de los distintos nutrientes, incluidos los hidratos de carbono, los ácidos grasos y los aminoácidos, hacia el líquido extracelular.
- El *hígado* modifica la composición química de muchas de las sustancias absorbidas, de manera que puedan utilizarse mejor; otros tejidos del cuerpo (p. ej., adipocitos, riñones o glándulas endocrinas) colaboran en la modificación que sufren las sustancias absorbidas o las almacenan hasta que sean necesarias.
- El *sistema musculoesquelético* está formado por los músculos esqueléticos, los huesos, los tendones, las articulaciones, el cartílago y los ligamentos. Sin este sistema, el cuerpo no podría moverse para situarse de la forma apropiada a la hora de obtener los alimentos que necesita para nutrirse. Este sistema también protege los órganos internos y proporciona el soporte para el cuerpo.

Eliminación de los productos finales metabólicos (p. 6)

- El *aparato respiratorio* no solo proporciona oxígeno al líquido extracelular, sino que también elimina el dióxido de carbono que se produce en las células, se libera desde la sangre hacia los alvéolos y, después, se libera hacia el ambiente.
- Los *riñones* excretan la mayoría de los productos de desecho, excepto el dióxido de carbono. Los riñones desempeñan un importante papel regulando la composición del líquido extracelular, al controlar la excreción de sales, agua y productos de desecho de las reacciones químicas de las células. Al controlar el volumen y la composición del líquido corporal, los riñones también regulan el volumen sanguíneo y la presión arterial.

- El *hígado* elimina ciertos productos de desecho producidos en el cuerpo, así como las sustancias tóxicas ingeridas.
- El *aparato digestivo* elimina los materiales no digeridos y parte de los productos de desecho del metabolismo a través de las heces.

Regulación de las funciones corporales

- El *sistema nervioso* dirige la actividad del sistema muscular, con lo que proporciona la locomoción. También controla la función de muchos órganos internos a través del sistema nervioso autónomo y nos permite percibir nuestro entorno externo e interno y ser seres inteligentes, de manera que podamos obtener las condiciones más ventajosas para la supervivencia.
- Los *sistemas hormonales* controlan muchas funciones metabólicas de las células, como el crecimiento, el metabolismo y las actividades especiales asociadas a la reproducción. Las hormonas se segregan en el torrente sanguíneo y se transportan hacia los tejidos a través del cuerpo para regular la función celular.

Protección del cuerpo

- El *sistema inmunitario* proporciona al cuerpo un mecanismo de defensa que lo protege frente a invasores externos como las bacterias y los virus, a los que está expuesto cada día.
- El *sistema tegumentario,* formado principalmente por la piel, proporciona protección frente a las lesiones y defensas frente a los invasores externos, así como protección frente a la deshidratación de los tejidos subyacentes. La piel también sirve para regular la temperatura corporal.

Reproducción

El *aparato reproductor* permite la formación de nuevos seres como nosotros. Incluso esta función puede considerarse una función homeostática, ya que genera nuevos cuerpos en los que pueden existir billones de nuevas células en un medio interno muy bien regulado.

Sistemas de control del organismo (p. 7)

El cuerpo humano posee cientos de sistemas de control que son esenciales para la homeostasis. Por ejemplo, los sistemas genéticos actúan en todas las células para controlar las funciones intracelulares y extracelulares. Otros sistemas de control actúan dentro de los órganos, o a través de todo el cuerpo, para controlar las interacciones entre los órganos.

La regulación de las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en el líquido extracelular es un buen ejemplo de los múltiples sistemas de control que actúan juntos. En este ejemplo, el aparato respiratorio actúa en colaboración con el sistema nervioso. Cuando la concentración de dióxido de carbono en sangre aumenta por encima de lo normal, el centro respiratorio se excita y hace que la persona respire de forma rápida y profunda. En consecuencia, aumenta la espiración de dióxido de carbono y, por tanto, su eliminación de la sangre y del líquido extracelular hasta que la concentración vuelve a la normalidad.

Valores normales de los principales componentes del líquido extracelular

En la tabla 1-1 se muestran algunos componentes importantes del líquido extracelular junto con sus valores normales, intervalos normales y límites máximos que se pueden soportar durante breves períodos de tiempo sin que se produzca la muerte. Obsérvese que los intervalos son muy estrechos. Los valores fuera de dichos intervalos son, normalmente, la causa o la consecuencia de la enfermedad.

Tabla 1-1 Algunos componentes importantes y características físicas del líquido extracelular, intervalo normal de control y límite no mortal aproximado durante períodos breves

Parámetro	Unidades	Promedio de valores normales	Intervalo normal	Límite no mortal aproximado
Oxígeno (venoso)	mmHg	40	25-40	10-1.000
Dióxido de carbono (venoso)	mmHg	45	41-51	5-80
Ion sodio	mmol/l	142	135-145	115-175
Ion potasio	mmol/l	4,2	3,5-5,3	1,5-9,0
Ion calcio	mmol/l	1,2	1,0-1,4	0,5-2,0
Ion cloruro	mmol/l	106	98-108	70-130
Ion bicarbonato	mmol/l	24	22-29	8-45
Glucosa	mg/dl	90	70-115	20-1.500
Temperatura corporal	°C	37,0	37,0	18,3-43,3
Acidobásico	pH	7,4	7,3-7,5	6,9-8,0

Características de los sistemas de control

Muchos sistemas de control del organismo funcionan mediante mecanismos de retroalimentación negativa

Para regular la concentración de dióxido de carbono, sabemos que una alta concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular aumenta la ventilación pulmonar, lo que a su vez disminuye la concentración de dióxido de carbono hacia valores normales. Este mecanismo es un ejemplo de *retroalimentación negativa;* es decir, cualquier estímulo que intente modificar la

concentración de dióxido de carbono será contrarrestado por una respuesta que influya *negativamente* en el estímulo desencadenante.

El grado de efectividad con el que un sistema de control mantiene constantes las condiciones depende de la *ganancia* de la retroalimentación negativa. La ganancia se calcula aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Ganancia} = \text{corrección}/\text{error}$$

Algunos sistemas de control, como aquellos que regulan la temperatura corporal, ofrecen ganancias de retroalimentación que pueden llegar hasta –33, lo que implica que se necesita un grado de corrección 33 veces mayor que el error residual.

Los sistemas de control adaptativo anterógrado se anticipan a los cambios

Al existir muchas interconexiones entre los sistemas de control, el control total de una función corporal concreta puede ser más complejo de lo que podría explicarse por una simple retroalimentación negativa. Por ejemplo, algunos movimientos del cuerpo se producen con tanta rapidez que no existe tiempo suficiente para que las señales nerviosas se desplacen desde algunas partes periféricas del organismo hacia el cerebro y, después, vuelvan hacia la periferia a tiempo de controlar los movimientos. Por lo tanto, el cerebro debe aplicar un *control anterógrado* para producir las concentraciones musculares necesarias. Las señales nerviosas sensitivas procedentes de las partes en movimiento informan retrospectivamente al cerebro sobre si se ha ejecutado correctamente el movimiento apropiado, tal como ha sido diseñado por el cerebro. Si no ha sido así, el cerebro corrige las señales anterógradas que enviará hacia los músculos la próxima vez que se necesite ese movimiento. Este proceso también se conoce como *control adaptativo* y, en cierto sentido, es una retroalimentación negativa diferida.

A veces, la retroalimentación positiva puede causar ciclos viciosos y muerte; otras, puede ser útil

Un sistema de retroalimentación positiva responde a una perturbación con modificaciones que la amplifican y, por tanto, conduce a una inestabilidad más que a una estabilidad. Por ejemplo, una hemorragia intensa puede reducir la presión arterial hasta un nivel en el que el flujo sanguíneo hacia el corazón no sea suficiente para mantener un bombeo cardíaco normal. Por tanto, la presión arterial se reduce todavía más, lo que a su vez disminuye el flujo sanguíneo hacia el corazón y provoca una debilidad aún mayor de dicho órgano. Cada ciclo de esta retroalimentación provoca una reacción mayor del mismo tipo, lo que constituye un ciclo de *retroalimentación positivo* o un *ciclo vicioso.*

En algunos casos, el organismo usa la retroalimentación positiva para su propio beneficio. Un ejemplo de esto es la generación de señales nerviosas. Cuando la membrana de la fibra nerviosa se estimula, se produce una pequeña entrada de iones sodio hacia la célula provocando la apertura de más canales, una mayor entrada de sodio, más modificaciones del potencial de membrana, etc. Por tanto, una ligera entrada de sodio hacia la célula se convierte en una explosión de sodio que entra en el interior de la fibra nerviosa, con lo que se crea el potencial de acción nervioso.

Variabilidad fisiológica

Aunque algunas variables fisiológicas, como las concentraciones plasmáticas de iones, están finamente reguladas, otras, como el peso corporal y la adiposidad, muestran amplias variaciones entre individuos durante las diferentes etapas de la vida, e incluso en momentos distintos del día. La presión arterial, la tasa metabólica, la actividad del sistema nervioso, las hormonas y otras variables fisiológicas cambian a lo largo de la jornada, mientras nos desplazamos y llevamos a cabo las actividades normales de la vida diaria. Por lo tanto, cuando hablamos de valores «normales» hemos de considerar que muchos de los sistemas de control del organismo

reaccionan constantemente a las perturbaciones y que existe una variabilidad entre distintas personas de acuerdo con el peso corporal y la altura, la dieta, el sexo, el entorno, el componente genético y otros factores. Estas complejas fuentes de variabilidad fisiológica son objeto de importantes consideraciones cuando se habla de la fisiología normal y de la fisiopatología de las enfermedades.

Resumen: automatismo del organismo (p. 10)

El organismo consiste en un ente social formado por muchos *billones de células* organizadas en distintas estructuras funcionales, las mayores de las cuales se denominan *órganos.* Cada estructura funcional, u órgano, ayuda a mantener el medio interno constante. Mientras se mantenga la homeostasis, las células del organismo continuarán viviendo y funcionando correctamente. Por tanto, cada célula se beneficia de la homeostasis y, a su vez, contribuye a su mantenimiento. Esta interrelación recíproca proporciona un *automatismo* continuo del organismo hasta que uno o varios sistemas funcionales pierden su capacidad de contribuir con su parte a la funcionalidad. Cuando esto sucede, todas las células del organismo sufren. La disfunción extrema provoca la muerte, y la disfunción moderada provoca la enfermedad.

Capítulo 2: La célula y sus funciones

Organización de la célula (p. 13)

La figura 2-1 ilustra las características principales de una célula típica, formada por un *núcleo* y el *citoplasma,* que están separados por la *membrana nuclear.* El citoplasma está separado del *líquido intersticial* por la *membrana celular* que rodea la célula. Las sustancias que componen la célula se conocen colectivamente como *protoplasma,* que está compuesto, principalmente, por las siguientes sustancias:

- El *agua* supone el 70-85% de la mayoría de las células, salvo en los adipocitos (células grasas).
- Los *iones/electrólitos* proporcionan las sustancias químicas inorgánicas para las reacciones celulares. Algunos de los electrólitos más importantes en la célula son el *potasio,* el *magnesio,* el *fosfato,* el *sulfato,* el *bicarbonato* y una pequeña cantidad de *sodio, cloruro* y *calcio.*
- Las *proteínas* constituyen normalmente el 10-20% de la masa celular. Pueden dividirse en dos tipos: *proteínas estructurales* y *proteínas globulares (funcionales)* (que son principalmente *enzimas*).
- Los *lípidos* constituyen el 2% de la masa celular total. Entre los principales lípidos de las células se encuentran los *fosfolípidos,* el *colesterol,* los *triglicéridos* y las *grasas neutras.* En los *adipocitos,* los triglicéridos pueden llegar a suponer hasta el 95% de la masa celular y representan el principal almacén de energía del organismo.
- Los *hidratos de carbono* desempeñan un importante papel en la nutrición de la célula y, como partes de glucoproteínas, poseen funciones estructurales. La mayoría de las células del ser humano no almacenan grandes cantidades de hidratos de carbono, con una media que suele suponer un 1% de la masa celular total, aunque pueden llegar al 3% en las células musculares y al 6% en las células hepáticas. La pequeña cantidad de hidratos de carbono de las células se almacena

normalmente en forma de *glucógeno,* un polímero insoluble de glucosa.

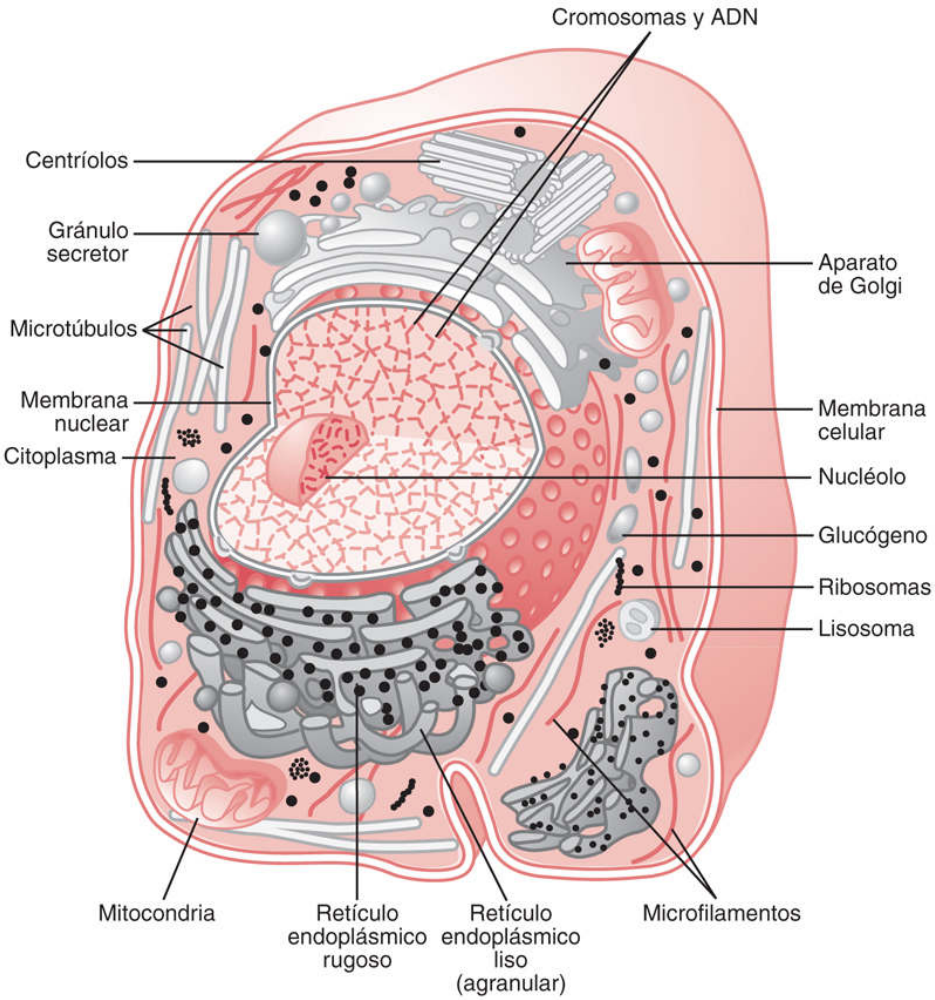


FIGURA 2-1 Reconstrucción de una célula típica en la que se muestran los orgánulos internos en el citoplasma y en el núcleo.

Estructura de la célula (p. 14)

La célula (v. fig. 2-1) no es una simple bolsa de líquido y sustancias químicas, también contiene estructuras físicas muy bien organizadas que se denominan *orgánulos.* Algunos de los principales orgánulos de la célula son la *membrana celular,* la *membrana nuclear,* el *retículo endoplásmico,* el *aparato de Golgi,* las *mitocondrias,* los *lisosomas* y los *centríolos.*

La célula y sus orgánulos están rodeados por membranas formadas por lípidos y proteínas

Las membranas que rodean a la célula y sus orgánulos son la *membrana celular,* la *membrana nuclear* y las *membranas del retículo endoplásmico,* de las *mitocondrias,* de los *lisosomas* y del *aparato de Golgi.* Todas ellas forman barreras que impiden el libre movimiento de agua y sustancias hidrosolubles desde un compartimiento celular a otro. Las proteínas de la membrana suelen atravesar la membrana proporcionando vías (canales) que permiten el movimiento de sustancias específicas a través de las membranas.

La membrana celular es una bicapa lipídica con proteínas intercaladas

La bicapa lipídica está formada casi totalmente por *fosfolípidos, esfingolípidos* y *colesterol.* Los fosfolípidos son los más abundantes de los lípidos celulares y poseen una porción hidrosoluble *(hidrófila)* y una porción que es soluble únicamente en grasas *(hidrófoba)*. Las porciones hidrófobas de los fosfolípidos se sitúan mirándose entre sí, mientras que las partes hidrófilas se sitúan mirando a las dos superficies de la membrana que están en contacto con el líquido intersticial y el citoplasma celular circundantes.

La membrana formada por la bicapa lipídica es muy permeable a las sustancias liposolubles como el oxígeno, el dióxido de carbono y el alcohol, pero actúa como una barrera sólida ante las sustancias

hidrosolubles como los iones y la glucosa. Flotando en esa bicapa lipídica nos encontramos proteínas, la mayor parte de las cuales son *glucoproteínas* (proteínas combinadas con hidratos de carbono).

Hay dos tipos de proteínas de membrana: las *proteínas integrales,* que protruyen a través de la membrana, y las *proteínas periféricas,* que se insertan en la superficie interna de la membrana y no la penetran. Muchas de las proteínas integrales proporcionan *canales estructurales* (poros) a través de los cuales pueden difundir las sustancias hidrosolubles, especialmente los iones. Otras proteínas integrales actúan como *proteínas transportadoras* de varias sustancias, en ocasiones en contra de sus gradientes de difusión.

Las proteínas integrales también actúan como *receptores* de sustancias, como las hormonas peptídicas, que no penetran con facilidad en la membrana celular.

Las proteínas periféricas se insertan con frecuencia en una de las proteínas integrales y, normalmente, funcionan como *enzimas* que catalizan las reacciones químicas de la célula.

Los hidratos de carbono de la membrana se presentan, casi invariablemente, en combinación con proteínas y lípidos en forma de *glucoproteínas* y *glucolípidos.* Las porciones «gluco» de dichas moléculas protruyen hacia el exterior de la célula. Muchos otros compuestos de hidratos de carbono, denominados *proteoglucanos* y que son principalmente hidratos de carbono unidos a pequeños núcleos proteicos, están insertados laxamente sobre la superficie externa. Así, toda la superficie externa de la célula presenta a menudo un recubrimiento débil de hidratos de carbono que se denomina *glucocáliz.*

Los hidratos de carbono de la superficie externa de la célula tienen varias funciones: 1) muchas de ellas tienen una carga negativa y, por tanto, repelen otras moléculas de carga negativa; 2) el glucocáliz de las células puede unirse al de otras células y, por tanto, las células se unirán entre sí; 3) parte de los hidratos de carbono actúan como *receptores* para la unión de hormonas, y 4) algunas estructuras de los hidratos de carbono participan en reacciones inmunitarias, como se comenta en el capítulo 35.

El retículo endoplásmico sintetiza varias sustancias en la célula

Una extensa red de túbulos y vesículas, que se conoce como *retículo endoplásmico (RE),* penetra prácticamente en todos los rincones del citoplasma. La membrana del RE proporciona una extensa superficie para la fabricación de muchas sustancias utilizadas dentro de las células y que después son liberadas desde algunas de ellas. Entre ellas, se encuentran proteínas, hidratos de carbono, lípidos y otras estructuras como lisosomas, peroxisomas y gránulos secretores.

Los lípidos se sintetizan dentro de la pared del RE. Para la síntesis de proteínas los *ribosomas* se unen a la superficie externa del *RE granular o rugoso* y actúan en colaboración con el *ácido ribonucleico mensajero (ARNm)* para sintetizar muchas proteínas que entran en el aparato de Golgi, donde las moléculas son de nuevo modificadas antes de ser liberadas o utilizadas en la célula. Parte del RE no contiene ribosomas unidos y se denomina *RE agranular* o *liso.* El RE liso participa en la síntesis de sustancias lipídicas y en otros procesos celulares promovidos por las enzimas intrarreticulares.

El aparato de Golgi funciona en colaboración con el retículo endoplásmico

El aparato de Golgi posee unas membranas similares a las del RE liso, es abundante en las células secretoras y se localiza en el lado de la célula desde el que las sustancias sintetizadas son secretadas. Las pequeñas *vesículas de transporte,* también denominadas *vesículas del RE,* se desprenden continuamente del RE y se fusionan con el aparato de Golgi. De esta forma, las sustancias atrapadas en las vesículas de RE se transportan desde el RE al aparato de Golgi, donde son procesadas para formar lisosomas, vesículas secretoras y otros componentes del citoplasma.

Los lisosomas constituyen un sistema digestivo intracelular

Los lisosomas, que se encuentran en grandes cantidades en muchas células, son pequeñas vesículas esféricas rodeadas por una membrana que contiene enzimas digestivas. Dichas enzimas permiten a los lisosomas degradar las sustancias intracelulares en sus componentes, especialmente las estructuras celulares dañadas, las partículas alimentarias que han sido ingeridas por la célula y los materiales no deseados, como las bacterias.

Las membranas que rodean los lisosomas normalmente impiden que las enzimas encerradas en ellos entren en contacto con otras sustancias de la célula y, por tanto, impiden su acción digestiva. Cuando esas membranas sufren daños, las enzimas son liberadas y degradan las sustancias orgánicas con las que entran en contacto, formando sustancias de muy fácil difusión como aminoácidos y glucosa.

Las mitocondrias liberan energía en la célula

Las mitocondrias son las «centrales energéticas» de la célula y proporcionan un aporte adecuado de energía para llevar a cabo las reacciones químicas de la célula. Esta energía se consigue, principalmente, de las reacciones químicas del oxígeno con los tres tipos de nutrientes: la glucosa derivada de los hidratos de carbono, los ácidos grasos derivados de las grasas y los aminoácidos procedentes de las proteínas. Después de entrar en la célula, los alimentos se dividen en moléculas más pequeñas que, a su vez, entran en las mitocondrias, donde otras enzimas eliminan dióxido de carbono e iones hidrógeno en un proceso conocido como *ciclo del ácido cítrico.* Un sistema enzimático oxidativo, que también reside en las mitocondrias, provoca la oxidación progresiva de los átomos de hidrógeno. Los productos finales de las reacciones de las mitocondrias son agua y dióxido de carbono. La energía liberada es utilizada por las mitocondrias para sintetizar otra sustancia de «alta energía», el *trifosfato de adenosina* (ATP), un compuesto químico altamente reactivo que puede difundir a través de la célula para liberar su energía allí donde sea necesaria para la realización de las funciones celulares.

Las mitocondrias también son estructuras que se reproducen por sí mismas, lo que significa que una mitocondria puede formar una segunda, una tercera, y así sucesivamente, cuando sea necesario que la célula disponga de mayores cantidades de ATP.

Hay muchas estructuras y orgánulos en el citoplasma

Hay cientos de tipos de células en el organismo y cada una de ellas posee una estructura especial. Por ejemplo, algunas células son rígidas y poseen un gran número de *filamentos* o *estructuras tubulares* formadas por *proteínas fibrilares.* Una de las funciones principales de dichas estructuras tubulares es actuar como un *citoesqueleto,* proporcionando estructuras físicas rígidas a algunas partes de las células. Algunas de estas estructuras tubulares, denominadas *microtúbulos,* pueden transportar sustancias desde una zona de la célula a otra.

Una de las principales funciones de muchas células es la secreción de sustancias especiales, como las enzimas digestivas. Casi todas las sustancias se forman en el sistema RE-aparato de Golgi y se liberan en el citoplasma dentro de vesículas de almacenamiento denominadas *vesículas secretoras.* Después de un período de almacenamiento en la célula son expulsadas a través de la membrana celular para ser utilizadas en otras partes del cuerpo.

El núcleo es el centro de control de la célula y contiene grandes cantidades de ácido desoxirribonucleico (genes) (p. 20)

Los genes determinan las características de las proteínas de la célula, incluidas las enzimas del citoplasma. También controlan la reproducción. Primero se reproducen a sí mismos a través de un proceso de *mitosis* en el que se forman dos células hijas, cada una de las cuales recibe uno de los dos juegos de genes.

La *membrana nuclear,* también denominada *envoltura nuclear,* separa el núcleo del citoplasma. Esta estructura está formada por dos membranas. La membrana externa es una continuación del RE y el espacio que queda entre las dos membranas nucleares también es

una continuación con el espacio que queda en el interior del RE. Ambas capas de la membrana son atravesadas por varios miles de *poros nucleares,* que consisten en grandes complejos de proteínas, de casi 100 nm de diámetro. Aunque el diámetro del conducto central del poro mide solo unos 9 nm, este tamaño es suficientemente grande para permitir que moléculas de hasta un peso molecular de 44.000 Da lo atraviesen con razonable facilidad.

Los núcleos de la mayoría de las células contienen una o más estructuras denominadas *nucléolos* que, a diferencia de muchos de los orgánulos, no poseen una membrana circundante. Los nucléolos contienen grandes cantidades de ARN y proteínas de los tipos encontrados en los ribosomas. El nucléolo aumenta de tamaño cuando la célula se encuentra sintetizando proteínas activamente. El ARN ribosómico se almacena en el nucléolo y se transporta a través de los poros de la membrana nuclear hacia el citoplasma, donde se usa para producir ribosomas maduros, que desempeñan un importante papel en la formación de proteínas.

Sistemas funcionales de la célula (p. 21)

Endocitosis: ingestión por parte de la célula

La célula obtiene los nutrientes y otras sustancias del líquido circundante a través de la membrana celular mediante *difusión* y *transporte activo.* Las partículas muy grandes entran en la célula mediante *endocitosis,* cuyas principales formas de ejecución son la *pinocitosis* y la *fagocitosis.*

- *La pinocitosis es la ingestión de pequeños glóbulos de líquido extracelular que forman vesículas diminutas en el citoplasma celular.* Se trata del único método por el que las moléculas grandes, como las proteínas, pueden entrar en las células. Normalmente, estas moléculas se unen a receptores especializados en la superficie externa de la membrana, que se concentran en pequeñas fositas denominadas *hendiduras revestidas*. En el interior de la membrana celular, por debajo de esas fositas, se encuentra una red de una proteína fibrilar denominada *clatrina* y un filamento contráctil de *actina* y *miosina*. Después de que las proteínas se unan a los receptores, la membrana se invagina y las proteínas contráctiles rodean la fosita haciendo que sus bordes se cierren sobre las proteínas unidas y formen una *vesícula pinocítica*.
- *La fagocitosis es la ingestión de partículas grandes, como bacterias, células y porciones de tejido en degeneración.* Esta ingestión tiene lugar de una forma muy parecida a la pinocitosis, salvo que implica la participación de partículas grandes y no de moléculas. Solo algunas células tienen la capacidad de realizar la fagocitosis, principalmente los *macrófagos* tisulares

y algunos *leucocitos*. La fagocitosis se inicia cuando las proteínas o los grandes polisacáridos de la superficie de la partícula se unen a los receptores de la superficie del fagocito. En el caso de las bacterias, se unen a anticuerpos específicos que, a su vez, se unen a los receptores de la fagocitosis, arrastrando consigo a las bacterias. Esta intermediación de los anticuerpos se denomina *opsonización* y se comenta con mayor detalle en los capítulos 34 y 35.

Los lisosomas digieren las sustancias extrañas introducidas por pinocitosis y fagocitosis dentro de las células

Casi inmediatamente después de que las vesículas pinocíticas o fagocíticas aparezcan dentro de la célula, se unen a ellas los lisosomas y vacían sus enzimas digestivas en su interior. De esta forma, se crean *vesículas digestivas* donde las enzimas comienzan a hidrolizar las proteínas, los hidratos de carbono, los lípidos y otras sustancias de las vesículas. Los productos de digestión son pequeñas moléculas de aminoácidos, glucosa, fosfatos y otras sustancias que pueden difundir a través de la membrana de las vesículas hacia el citoplasma. Las sustancias no digeridas, que forman el *cuerpo residual*, se excretan a través de la membrana celular mediante un proceso denominado *exocitosis*, que es esencialmente lo contrario a la endocitosis.

Síntesis de estructuras celulares en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi (p. 23)

La síntesis de la mayoría de las estructuras celulares comienza en el RE

Muchos de los productos formados en el RE entran entonces en el aparato de Golgi, donde son procesados de nuevo antes de ser liberados en el citoplasma. El *RE rugoso*, que se caracteriza por

poseer grandes cantidades de ribosomas adheridos a su superficie externa, es el lugar de formación de las proteínas. Los ribosomas sintetizan las proteínas y extruyen muchas de ellas, a través de la pared del RE, hacia el interior de las vesículas y túbulos endoplásmicos, lo que se conoce como *matriz endoplásmica.*

Cuando las proteínas entran en el RE las enzimas de la pared del RE provocan cambios rápidos como la congregación de hidratos de carbono para formar *glucoproteínas.* Además, las proteínas forman a menudo enlaces y se pliegan y se acortan para formar moléculas más compactas.

El RE también sintetiza lípidos, especialmente fosfolípidos y colesterol, que se incorporan en la bicapa lipídica del RE. Las vesículas pequeñas del RE, o *vesículas de transporte,* se separan continuamente del retículo liso. En su mayor parte, estas vesículas migran rápidamente hacia el aparato de Golgi.

El aparato de Golgi procesa sustancias formadas en el RE

A medida que se forman las sustancias en el RE, estas son transportadas a través de los túbulos del retículo hacia las porciones de RE liso que están más cerca del aparato de Golgi. Las vesículas de transporte pequeñas, compuestas por pequeñas envolturas de RE liso, están separándose continuamente de la pared y difundiendo hacia la capa más profunda del aparato de Golgi. Las vesículas de transporte se fusionan rápidamente con el aparato de Golgi y vacían su contenido en los espacios vesiculares del aparato de Golgi, donde se suman más hidratos de carbono y se compactan las secreciones del RE. La compactación y el procesado continúan cuando las secreciones pasan hacia las capas más externas del Golgi. Finalmente, forman vesículas pequeñas y grandes que se separan de este y transportan las sustancias secretoras compactadas, que se difunden por toda la célula.

En una célula de gran actividad secretora, las vesículas formadas en el aparato de Golgi son principalmente *vesículas secretoras* que difunden hacia la membrana celular, se fusionan con ella y,

finalmente, vacían sus sustancias hacia el exterior mediante un mecanismo denominado *exocitosis.* No obstante, algunas de las vesículas elaboradas en el aparato de Golgi están destinadas al uso intracelular. Por ejemplo, las porciones especializadas del aparato de Golgi forman los lisosomas.

La mitocondria extrae energía de los nutrientes (p. 24)

Las principales sustancias a partir de las cuales las células extraen su energía son el oxígeno y uno o más de los alimentos principales –hidratos de carbono, grasas y proteínas– que reaccionan con el oxígeno. En el cuerpo humano, prácticamente todos los hidratos de carbono se convierten en *glucosa* en el aparato digestivo y en el hígado antes de llegar a la célula. De igual modo, las proteínas se convierten en *aminoácidos* y las grasas se convierten en *ácidos grasos.* Dentro de la célula, esas sustancias reaccionan químicamente con el oxígeno bajo la influencia de enzimas que controlan las velocidades de reacción y canalizan la energía liberada en la dirección correcta.

Las reacciones oxidativas tienen lugar dentro de las mitocondrias y la energía liberada se utiliza para formar ATP

El ATP es un nucleótido compuesto por la base nitrogenada *adenina,* el azúcar pentosa *ribosa* y tres *radicales fosfato.* Dos de estos tres últimos radicales fosfato están conectados con el resto de la molécula por *enlaces de fosfato de alta energía,* cada uno de los cuales contiene aproximadamente 12.000 calorías de energía por mol de ATP en las condiciones normales del cuerpo. Los enlaces de fosfato de alta energía son lábiles y pueden dividirse instantáneamente siempre que se necesite energía para promover otras reacciones celulares.

Cuando el ATP libera su energía, se elimina un radical de ácido fosfórico y se forma *difosfato de adenosina* (ADP). La energía derivada de los nutrientes celulares provoca la recombinación del ADP y el

ácido fosfórico para formar nuevo ATP, continuando el proceso una y otra vez.

La mayor parte del ATP producido en la célula se forma en las mitocondrias

Después de su entrada en las células, la glucosa es modificada por enzimas del citoplasma que la convierten en *ácido pirúvico,* un proceso que se conoce como *glucólisis.* Menos del 5% del ATP formado en la célula tiene lugar por glucólisis.

El ácido pirúvico derivado de los hidratos de carbono, los ácidos grasos derivados de los lípidos y los aminoácidos derivados de las proteínas se convierten finalmente en el compuesto *acetil coenzima A* (acetil-CoA) en la matriz de las mitocondrias. Esta sustancia es objeto después de la acción de otra serie de enzimas en una secuencia de reacciones químicas denominada *ciclo del ácido cítrico* o *ciclo de Krebs.*

En el ciclo del ácido cítrico la acetil-CoA se divide dando lugar a *iones hidrógeno* y *dióxido de carbono.* Los iones hidrógeno son altamente reactivos y se combinan finalmente con el oxígeno que ha difundido en las mitocondrias. Esta reacción libera una enorme cantidad de energía que se usa para convertir grandes cantidades de ADP en ATP. Para ello, se requieren grandes cantidades de enzimas proteicas que forman parte de las mitocondrias.

El episodio inicial de la formación del ATP es la eliminación de un electrón del átomo de hidrógeno, con lo que se convierte en un ion hidrógeno. El paso terminal es el movimiento del ion hidrógeno a través de proteínas globulares grandes denominadas *ATP sintetasa,* que protruyen a través de las membranas de las *envolturas membranosas* mitocondriales que, a su vez, protruyen en la matriz mitocondrial. La ATP sintetasa es una enzima que usa la energía del movimiento de los iones hidrógeno para convertir ADP en ATP; los iones hidrógeno también se combinan con el oxígeno para formar agua. El ATP recién formado se transporta desde el exterior de las mitocondrias hacia todas las partes del citoplasma celular y el nucleoplasma, donde se usa para dar energía a las funciones de la

célula. Este proceso global se conoce como *mecanismo quimiosmótico* de la formación de ATP.

El ATP se usa en muchas funciones celulares

El ATP favorece tres tipos de funciones celulares: 1) el *transporte de membrana,* como sucede con la bomba de sodio-potasio, que transporta el sodio hacia el exterior de la célula y el potasio hacia el interior; 2) la *síntesis de compuestos químicos a través de la célula,* y 3) el *trabajo mecánico,* como sucede con la contracción de las fibras musculares o el movimiento ciliar o amebiano.

Locomoción y movimientos ciliares de las células (p. 26)

El tipo más evidente de movimiento que se produce en el organismo es el de las células musculares especializadas en el músculo esquelético, cardíaco y liso, que constituye casi el 50% de toda la masa corporal. En otras células se producen otros dos tipos de movimiento: *locomoción amebiana* y *movimiento ciliar.*

Movimiento amebiano de toda la célula en relación con su entorno

Un ejemplo de locomoción amebiana es el movimiento de los leucocitos entre los tejidos. Normalmente, la locomoción amebiana comienza con la protrusión de un *seudópodo* en un extremo de la célula. Esto es consecuencia de una exocitosis continuada, que forma una nueva membrana celular en el borde director del seudópodo, y de una endocitosis continuada de la membrana en las porciones media y posterior de la célula.

Hay otros dos efectos esenciales para el movimiento anterógrado de la célula. El primero es la unión del seudópodo con los tejidos circundantes, de manera que se fijan en su posición directora mientras el resto del cuerpo celular es traccionado hacia delante, hacia el punto de anclaje. Este anclaje se produce mediante las

proteínas del receptor que recubren el interior de las vesículas exocíticas.

El segundo requisito para la locomoción es la energía disponible necesaria para tirar del cuerpo celular en la dirección del seudópodo. En el citoplasma de todas las células hay moléculas de la proteína *actina.* Dichas moléculas se polimerizan para formar una red filamentosa que se contrae cuando se une con otra proteína, por ejemplo, una proteína de unión a la actina como la *miosina.* Todo el proceso, que recibe su energía del ATP, tiene lugar en el seudópodo de una célula en movimiento, en el que se forma una red de filamentos de actina dentro del seudópodo en crecimiento.

El factor más importante que inicia el movimiento amebiano es la *quimiotaxia,* que es consecuencia de la aparición de ciertas sustancias *quimiotácticas* en el tejido.

El movimiento ciliar es un movimiento similar al de los flagelos de los cilios en las superficies de las células

El movimiento ciliar tiene lugar en dos lugares del cuerpo: en las superficies internas de las *vías aéreas* y en las de las *trompas uterinas* (es decir, las trompas de Falopio). El movimiento de látigo de los cilios de la cavidad nasal y las vías aéreas hace que una capa de moco se desplace hacia la faringe a una velocidad de 1 cm/min. De esta forma, las vías con moco o las partículas que quedan atrapadas en el moco se están limpiando continuamente. En las trompas uterinas, los cilios provocan un movimiento lento del líquido desde el orificio de la trompa a la cavidad uterina, y es principalmente este movimiento de líquido el que transporta el óvulo desde el ovario hacia el útero.

El mecanismo del movimiento ciliar no se conoce con detalle, pero hay al menos dos factores necesarios: 1) ATP disponible, y 2) condiciones iónicas apropiadas, incluidas las concentraciones adecuadas de magnesio y calcio.

Capítulo 3: Control genético de la síntesis proteica, las funciones de la célula y la reproducción celular

Los genes en el núcleo celular controlan la síntesis de proteínas (p. 31)

Los genes controlan la síntesis de proteínas en la célula y, de esta forma, controlan la función celular. Las proteínas desempeñan un papel clave en casi todas las funciones de la célula, actuando como enzimas que catalizan las reacciones de la célula y como componentes principales de las estructuras físicas de la célula.

Cada gen es una molécula de dos hebras helicoidales de *ácido desoxirribonucleico* (ADN) que controla la formación del *ácido ribonucleico* (ARN). A su vez, el ARN se dispersa por las células para controlar la formación de una proteína específica. Todo el proceso, desde la *transcripción* del código genético en el núcleo a la *traducción* del código de ARN y la formación de proteínas en el citoplasma celular, se conoce a menudo como *expresión génica* y se representa en la figura 3-1. Dado que existen cerca de 25.000 genes que codifican proteínas en cada célula, es posible formar grandes cantidades de proteínas celulares diferentes. De hecho, las moléculas de ARN transcritas a partir del mismo gen pueden ser procesadas por la célula de distintas formas, para dar lugar a versiones alternativas de la proteína. El número total de proteínas diferentes producidas por diversos tipos celulares en el ser humano se estima en al menos 100.000.

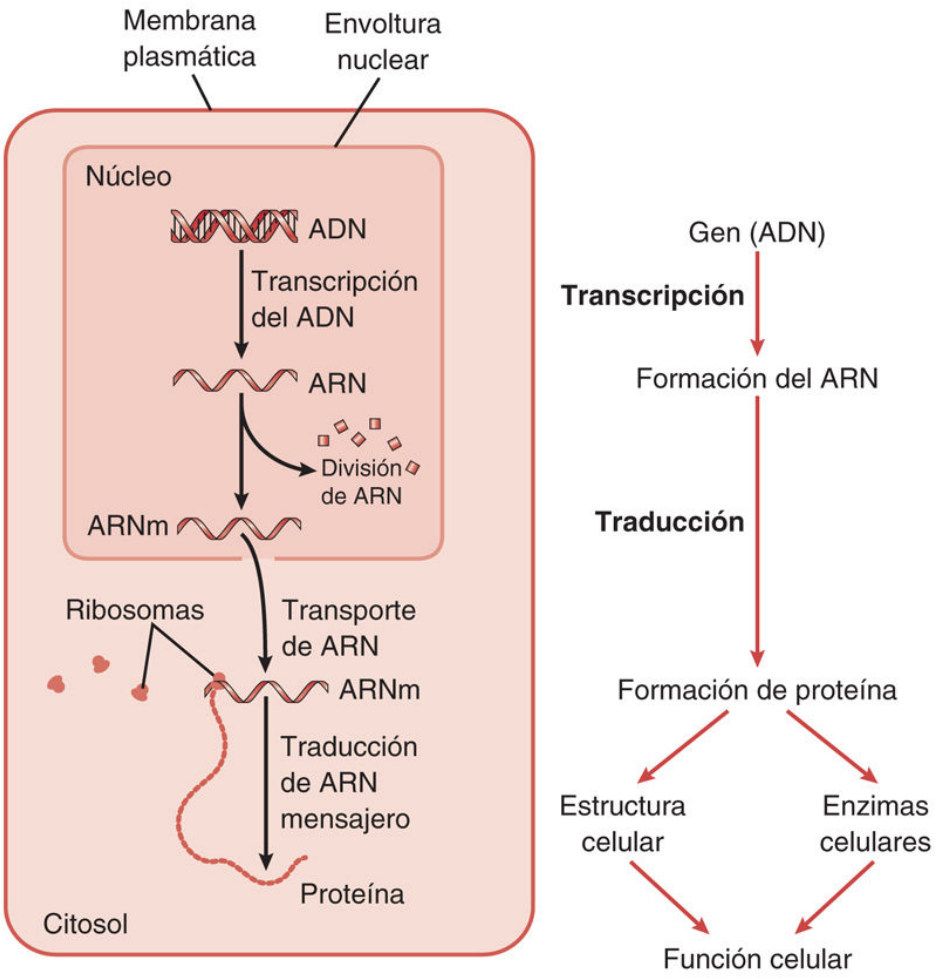


FIGURA 3-1 Esquema general del control génico de las funciones de la célula.

Los nucleótidos se organizan para formar dos hebras de ADN laxamente unidas entre sí

Los genes utilizan una unión terminoterminal formando moléculas helicoideas largas con una doble cadena de ADN que constan de tres bloques básicos: 1) *ácido fosfórico;* 2) *desoxirribosa* (un azúcar), y 3) cuatro *bases nitrogenadas:* dos purinas (adenina y guanina) y dos pirimidinas (timina y citosina).

La primera etapa de la formación del ADN es la combinación de una molécula de ácido fosfórico, una molécula de desoxirribosa y una de las cuatro bases para formar un *nucleótido.* Por tanto, se pueden formar cuatro nucleótidos, uno con cada una de las cuatro

bases. Después, se unen varios nucleótidos para formar dos hebras de ADN que se unen laxamente entre sí.

El soporte de cada hebra de ADN consiste en moléculas alternantes de ácido fosfórico y desoxirribosa. Las bases purínicas y pirimidínicas se insertan en la zona lateral de las moléculas de desoxirribosa y los enlaces débiles entre las bases purínicas y pirimidínicas de las dos hebras de ADN las mantienen unidas. *La base purínica adenina de una de las hebras siempre se une con la base pirimidínica de la otra hebra, mientras que la guanina siempre se une con la citosina.*

El código genético consta de tripletes de bases

Cada grupo de tres bases sucesivas de la hebra de ADN constituye una *palabra del código.* Estas palabras controlan la secuencia de aminoácidos de la proteína que se va a formar en el citoplasma. Por ejemplo, una palabra del código podría estar formada por una secuencia de adenina, timina y guanina, mientras que la siguiente podría contener una secuencia de citosina, guanina y timina. Esas dos palabras tienen significados totalmente diferentes, ya que sus bases también lo son. La secuencia de palabras sucesivas en la hebra de ADN es lo que se conoce como *código genético.*

Transcripción: transferencia del código de ADN del núcleo celular al código de ARN del citoplasma (p. 33)

Como el ADN se localiza en el núcleo y muchas de las funciones de la célula se realizan en el citoplasma, debe haber algún mecanismo para que los genes del núcleo controlen las reacciones químicas del citoplasma. Esto se consigue a través del ARN, cuya formación está controlada por el ADN. Durante este proceso, el código del ADN se transfiere al ARN, un proceso denominado *transcripción.* El ARN se difunde desde el núcleo a través de los poros nucleares al citoplasma, donde controla la síntesis de proteínas.

El ARN se sintetiza en el núcleo a partir de una plantilla de ADN

Durante la síntesis de ARN las dos hebras de ADN se separan y una de ellas se utiliza para la síntesis del ARN. Los tripletes del ADN dan lugar a la formación de *tripletes complementarios* (denominados *codones*) en el ARN. Después, esos codones controlan la secuencia de aminoácidos en una proteína que se sintetiza en el citoplasma. Cada hebra de ADN de cada cromosoma transporta el código para unos 2.000 o 4.000 genes.

Los bloques básicos del ARN son prácticamente los mismos que los del ADN, excepto porque en el ARN el azúcar *ribosa* reemplaza al azúcar desoxirribosa y la pirimidina *uracilo* reemplaza a la timina. Los bloques básicos del ARN se combinan para formar cuatro nucleótidos, exactamente igual que lo descrito para la síntesis de ADN. Dichos nucleótidos contienen las bases *adenina, guanina, citosina* y *uracilo.*

El siguiente paso de la síntesis de ARN es la activación de los nucleótidos, que se produce al añadir dos radicales fosfato a cada nucleótido para formar trifosfatos. Estos dos últimos fosfatos se

combinan con el nucleótido mediante enlaces de fosfato de alta energía, derivados del trifosfato de adenosina (ATP) de la célula. Este proceso de activación permite que grandes cantidades de energía estén disponibles para favorecer las reacciones químicas, que añaden un nuevo nucleótido de ARN al extremo de la cadena de ARN.

La hebra de ADN se usa como plantilla para montar la molécula de ARN a partir de los nucleótidos activados

El montaje de la molécula de ADN tiene lugar bajo la influencia de la enzima ARN *polimerasa,* de la siguiente forma:

1. En la cadena de ADN inmediatamente contigua al gen inicial hay una secuencia de nucleótidos que se denomina *promotor.* La polimerasa de ARN reconoce este promotor y se une a él.
2. La polimerasa provoca el desenrollamiento de dos vueltas de la hélice de ADN y la separación de las porciones abiertas.
3. La polimerasa se desplaza a lo largo de la hebra de ADN y comienza a formar la cadena de ARN al unir los nucleótidos del ARN complementario a la hebra de ADN.
4. Los nucleótidos sucesivos de ARN se unen entre sí para formar una hebra de ARN.
5. Cuando la polimerasa de ARN alcanza el extremo del gen de ADN se encuentra con una nueva secuencia de nucleótidos de ADN conocida como *secuencia terminadora de la cadena,* que hace que la polimerasa se separe de la cadena de ADN. Después, la hebra de ARN se libera en el nucleoplasma.

El código presente en la hebra de ADN se transmite de forma complementaria a la molécula de ARN de la siguiente manera:

Base de ADN	Base de ARN
Guanina	Citosina
Citosina	Guanina
Adenina	Uracilo
Timina	Adenina

Existen diferentes tipos de ARN

Las investigaciones han descubierto numerosos tipos de ARN. Algunos intervienen en la síntesis de proteínas, mientras que otros cumplen funciones reguladoras de los genes o toman parte en la modificación postranscripcional del ARN. Los seis tipos siguientes de ARN desempeñan funciones distintas e independientes en la síntesis de proteínas:

1. *ARN mensajero precursor (pre-ARNm),* es una gran cadena única e inmadura de ARN procesada en el núcleo para formar ARNm maduro e incluye dos tipos diferentes de segmentos denominados *intrones,* que son eliminados por un proceso que recibe el nombre de *splicing* (corte y división), y *exones,* que se conservan en el ARNm final.
2. *ARN nuclear pequeño (ARNnp),* que dirige el *splicing* de pre-ARNm para formar ARNm.
3. *ARNm,* que transporta el código genético al citoplasma para controlar la formación de proteínas.
4. *ARN ribosómico,* que, junto con las proteínas, forma los ribosomas, las estructuras en las que se montan las proteínas.
5. *ARN de transferencia (ARNt),* que transporta los aminoácidos activados hacia los ribosomas para usarlos en el montaje de las proteínas.
6. *MicroARN (ARNmi),* una molécula de ARN monocatenario de 21 a 23 nucleótidos capaces de regular la transcripción y la traducción génicas.

Hay 20 tipos de ARNt, cada uno de los cuales se combina específicamente con uno de los 20 aminoácidos y lo transporta hacia

los ribosomas, donde se incorpora a la molécula de la proteína. El código del ARNt que le permite reconocer un codón específico es un triplete de bases nucleotídicas denominado *anticodón.* Durante la formación de la molécula proteica, las tres bases del anticodón se combinan laxamente mediante enlaces hidrógeno con las bases de los codones del ARNm. De esta forma, los aminoácidos respectivos se alinean en la cadena del ARNm y se establece la secuencia adecuada de aminoácidos en la molécula de proteína.

Traducción: síntesis de polipéptidos en los ribosomas a partir del código genético en el ARNm (p. 37)

Para fabricar las proteínas, uno de los extremos de la hebra de ARNm entra en el ribosoma. Después, toda la hebra se desplaza por el ribosoma en tan solo 1 min. Mientras pasa, el ribosoma «lee» el código genético y hace que la sucesión adecuada de aminoácidos se una para formar enlaces químicos denominados *enlaces peptídicos.* El ARNm no reconoce los distintos tipos de aminoácidos; por el contrario, reconoce los distintos tipos de ARNt. Cada tipo de molécula de ARNt transporta solamente un tipo específico de aminoácidos que se incorporan a la proteína.

Así, mientras la hebra de ARNm atraviesa el ribosoma, cada uno de sus codones atrae hacia sí un ARNt específico que, a su vez, libera un aminoácido específico. Este aminoácido se combina con los aminoácidos precedentes para formar un enlace peptídico y esta secuencia continúa repitiéndose hasta formar la molécula proteica completa. En este punto, aparece un *codón terminador de la cadena* (o *«stop»*) que indica que el proceso ha terminado y la proteína se libera en el citoplasma o a través de la membrana del retículo endoplásmico hacia el interior.

Control de la función génica y actividad bioquímica de las células (p. 38)

Los genes controlan la función de cada célula al determinar la proporción relativa de los distintos tipos de enzimas y proteínas estructurales que se van a formar. La regulación de la expresión génica cubre todo el proceso, desde la transcripción del código genético en el núcleo hasta la formación de las proteínas en el citoplasma.

El promotor controla la expresión génica

La síntesis celular de proteínas comienza con la transcripción del ADN en el ARN, un proceso controlado por elementos reguladores en el *promotor* de un gen. En los organismos eucariotas, incluidos los mamíferos, el promotor basal consiste en una secuencia de siete bases (TATAAAA) denominada *caja TATA,* que es el lugar de unión para la *proteína de unión a TATA* y otros importantes *factores de transcripción* que se conocen conjuntamente como *complejo IID del factor de transcripción.* Además de al complejo IID del factor de transcripción, en esta región el factor de transcripción IIB se une a la ADN y ARN polimerasa 2 para facilitar la transcripción del ADN en ARN. Este promotor basal está presente en todos los genes que codifican proteínas y la polimerasa debe unirse con este promotor antes de que pueda empezar a desplazarse a lo largo de la cadena de ADN para sintetizar el ARN. El *promotor corriente arriba* está situado bastante antes del lugar de inicio de la transcripción y contiene varios sitios de unión para factores de transcripción positivos y negativos que pueden realizar la transcripción a través de interacciones con proteínas unidas al promotor basal. La estructura y los sitios de unión a factores de transcripción en el promotor

corriente arriba varían de un gen a otro para dar lugar a los diferentes patrones de expresión de los genes en distintos tejidos.

En la transcripción de genes en eucariotas influyen también los *reforzadores,* que son regiones de ADN que pueden unirse a factores de transcripción. Los reforzadores pueden estar situados a una gran distancia del gen sobre el que actúan o incluso en un cromosoma diferente. Aunque los reforzadores pueden estar ubicados lejos de su gen objeto, cuando el ADN se encuentra enrollado en el núcleo pueden hallarse relativamente cerca. Se estima que hay 110.000 secuencias de reforzadores génicos en el genoma humano.

Control del promotor a través de retroalimentación negativa por el producto celular

Cuando la célula produce una cantidad importante de sustancia, provoca una inhibición mediante retroalimentación negativa del promotor responsable de su síntesis. Esta inhibición puede conseguirse provocando una proteína supresora reguladora que se une al operador represor, o a una proteína activadora reguladora, para romper este enlace. En cualquier caso, el promotor termina inhibido.

Hay otros mecanismos que controlan la transcripción por el promotor, como los siguientes:

1. Un promotor se controla mediante el factor de transcripción situado en cualquier parte del genoma.
2. En ocasiones, la misma proteína reguladora actúa como un activador de un promotor y como un represor de otro, lo que permite que diferentes promotores sean controlados al mismo tiempo por la misma proteína reguladora.
3. El ADN nuclear se envasa en unas unidades estructurales específicas, los *cromosomas.* Dentro de cada cromosoma, el ADN se enrolla alrededor de unas proteínas pequeñas que se denominan *histonas* que, a su vez, se mantienen unidas en un estado muy compacto mediante otras proteínas. Mientras el ADN se encuentre en este estado compactado no puede

funcionar para formar ARN, aunque se están descubriendo muchos mecanismos de control que hacen que zonas seleccionadas de los cromosomas se comiencen a descompactar por partes, produciéndose la transcripción parcial del ARN. Incluso entonces, los factores transcriptores específicos controlan la velocidad real de transcripción mediante un promotor del cromosoma.

El sistema genético de ADN controla la reproducción celular (p. 41)

Los genes y sus mecanismos reguladores determinan las características de crecimiento de las células y también si se dividen para formar nuevas células. De esta manera, el sistema genético controla cada etapa del desarrollo del ser humano, desde el óvulo unicelular fertilizado hasta todo un organismo funcionante.

La mayoría de las células del cuerpo, excepto los eritrocitos maduros, las células musculares estriadas y las neuronas, son capaces de reproducirse dando lugar a otras células de su mismo tipo. Normalmente, mientras se disponga de los nutrientes suficientes, cada célula aumenta de tamaño hasta que se divide por *mitosis* automáticamente, formando dos nuevas células. Las distintas células del organismo tienen ciclos vitales que varían en su duración, desde tan solo 10 h en las células de la médula ósea estimuladas hasta toda la vida en muchas células nerviosas del cuerpo humano.

La reproducción celular comienza con la replicación del ADN

La mitosis solo puede tener lugar después de que todo el ADN de los cromosomas se haya replicado. El ADN se duplica solo una vez, así que el resultado final son dos réplicas exactas de todo el ADN. Dichas réplicas se convierten entonces en el ADN de las dos células hijas que se formarán en la mitosis. La replicación del ADN es similar a la forma en que se transcribe el ARN desde el ADN, excepto por algunas diferencias importantes:

1. Se replican las dos cadenas de ADN de cada cromosoma, y no solo una de ellas.
2. Las dos cadenas completas de la hélice de ADN se replican de extremo a extremo, y no solo algunas porciones, como sucede en la transcripción del ARN por genes.

3. Las principales enzimas que participan en la replicación del ADN componen un complejo de muchas enzimas denominado *polimerasa del ADN* y que es comparable a la polimerasa del ARN.
4. Cada cadena de ADN recién formada se mantiene unida mediante un enlace débil de hidrógeno a la cadena original de ADN que se usó como plantilla. Se forman, por tanto, dos hélices de ADN que son réplicas la una de la otra y todavía están entrelazadas entre sí.
5. Las dos hélices nuevas se desenrollan por la acción de enzimas que, periódicamente, cortan cada hélice a lo largo de toda su longitud, rotan cada segmento lo suficiente como para provocar la separación y, después, vuelven a separar la hélice.

Reparación de ADN, «corrección de lectura» y «mutación» del ADN

Durante el tiempo que transcurre entre la replicación del ADN y el comienzo de la mitosis, hay un período de revisión y reparación de las cadenas de ADN. Siempre que se hayan emparejado nucleótidos de ADN incorrectos con la cadena original que sirve de plantilla, actúan unas enzimas especiales que cortan las zonas defectuosas y las reemplazan con los nucleótidos complementarios apropiados. Debido a los procesos de reparación y corrección de lectura, el proceso de transcripción pocas veces comete errores, pero, cuando lo hace, el error se denomina *mutación.*

Todos los cromosomas se replican

Las hélices de ADN del núcleo se enrollan en cromosomas. La célula humana contiene 46 cromosomas organizados en 23 pares. Además del ADN del cromosoma, hay una gran cantidad de proteínas, principalmente *histonas,* alrededor de las cuales se enrollan los pequeños segmentos de cada hélice del ADN. Durante la mitosis se enrollan secuencialmente pequeños segmentos de cada hélice, permitiendo que una molécula grande de ADN se comprima en una

estructura enrollada y plegada. La replicación completa de los cromosomas se produce poco después de la replicación de las hélices de ADN. Los dos cromosomas recién formados se mantienen unidos temporalmente entre sí en un punto denominado *centrómero,* que se sitúa cerca del centro. Estos cromosomas duplicados, pero todavía unidos entre sí, se conocen como *cromátidas.*

La mitosis es el proceso por el cual la célula se divide en dos células hijas nuevas

Dos pares de *centríolos,* que son pequeñas estructuras que se encuentran cerca de uno de los polos del núcleo, comienzan a separarse el uno del otro, lo que se debe a la polimerización de las proteínas de los microtúbulos que crecen en cada par de centríolos. A medida que estos túbulos crecen, empujan un par de centríolos hacia un polo de la célula y el otro hacia el polo opuesto. Al mismo tiempo, crecen radialmente otros microtúbulos que alejan los pares de centríolos, formando una estrella a modo de soporte, denominada *áster,* en cada extremo de la célula. El complejo de los microtúbulos que se extiende entre los pares de centríolos es el *huso* y todo el conjunto de microtúbulos más los dos pares de centríolos se denomina *aparato mitótico.* A continuación, tiene lugar la mitosis, en varias fases.

- La *profase* es la etapa inicial de la mitosis. Mientras se forma el haz, los cromosomas del núcleo se condensan en cromosomas bien definidos.
- La *prometafase* es la etapa en la que las puntas de los microtúbulos en crecimiento del áster se fragmentan en la envoltura nuclear. Al mismo tiempo, los múltiples microtúbulos del áster se unen a las cromátidas en los centrómeros, donde las cromátidas pareadas aún están unidas entre sí.
- La *metafase* es la etapa en la que los dos ásteres del aparato mitótico se separan cada vez más por el efecto del crecimiento del huso mitótico. Simultáneamente, los

microtúbulos insertados en las cromátidas tiran fuertemente de ellas hasta el centro de la célula, alineándolas para formar el *plano ecuatorial* del huso mitótico.

- La *anafase* es la etapa en la que las dos cromátidas de cada cromosoma son separadas en el centrómero. Así, los 46 pares de cromosomas se separan formando dos juegos independientes de 46 *cromosomas hijos.*
- La *telofase* es la etapa en la que dos juegos de cromosomas hijos se separan completamente. A continuación, el aparato mitótico se disuelve y se desarrolla una nueva membrana nuclear que rodea cada grupo de cromosomas.

La diferenciación celular permite que células distintas realicen funciones diferentes

A medida que el ser humano se desarrolla a partir de un óvulo fecundado, dicho óvulo se va dividiendo repetidamente hasta formar billones de células. Gradualmente, estas células nuevas se van diferenciando entre sí, teniendo algunas de ellas características genéticas diferentes de las demás. Este proceso de diferenciación se produce como consecuencia de la inactivación de ciertos genes y la activación de otros durante las etapas sucesivas de la división celular. Este proceso de diferenciación hace que las distintas células del cuerpo realicen funciones diferentes.

Unidad II: Fisiología de la membrana, el nervio y el músculo

Capítulo 4: Transporte de sustancias a través de las membranas celulares
Capítulo 5: Potenciales de membrana y potenciales de acción
Capítulo 6: Contracción del músculo esquelético
Capítulo 7: Excitación del músculo esquelético: transmisión neuromuscular y acoplamiento excitación-contracción
Capítulo 8: Excitación y contracción del músculo liso

Capítulo 4: Transporte de sustancias a través de las membranas celulares

---

Las diferencias entre la composición de los líquidos intracelulares y extracelulares se deben a los mecanismos de transporte de las membranas celulares. Las principales diferencias en la composición son las siguientes:

- El líquido extracelular contiene concentraciones más elevadas de sodio, calcio, bicarbonato y cloruro que el líquido intracelular.
- El líquido intracelular tiene concentraciones más elevadas de potasio, fosfatos, magnesio y proteínas que el líquido extracelular.

La membrana celular consiste en una bicapa lipídica con proteínas de transporte (p. 51)

La bicapa lipídica constituye una barrera para el movimiento de la mayoría de las sustancias hidrosolubles. No obstante, la mayoría de las sustancias liposolubles, más pequeñas, atraviesan directamente la bicapa lipídica, mientras que las moléculas de proteínas de la bicapa lipídica constituyen una vía de transporte alternativa para sustancias hidrosolubles.

- Las *proteínas de los canales* proporcionan una vía acuosa para el movimiento (principalmente) de iones a través de la membrana.
- Las *proteínas transportadoras* se unen a moléculas o iones específicos y después sufren cambios estructurales que desplazan las moléculas a través de la membrana.

El transporte a través de la membrana celular se produce mediante difusión o transporte activo.

- *Difusión* significa movimiento molecular aleatorio, ya sea a través de espacios intermoleculares en una membrana celular o en combinación con una proteína transportadora. La energía que hace que se produzca la difusión es la energía del movimiento cinético normal de la materia.
- *Transporte activo* significa movimiento de sustancias a través de la membrana en combinación con una proteína transportadora, y también contra un gradiente electroquímico. Este proceso requiere una fuente de energía adicional a la energía cinética.

Difusión (p. 52)

La difusión es el movimiento continuo de moléculas en líquidos o gases

La difusión a través de la membrana celular se divide en dos subtipos:

- La *difusión simple* significa que las moléculas se mueven a través de la membrana sin unirse a proteínas transportadoras. La difusión simple puede producirse de dos formas: 1) a través de los intersticios de la bicapa lipídica, y 2) a través de los canales proteicos llenos de agua que recorren la membrana celular.
- La *difusión facilitada* precisa de una proteína transportadora. La proteína transportadora ayuda al paso de las moléculas a través de la membrana, probablemente al unirse químicamente con ellas y facilitar, así, su desplazamiento a través de la membrana.

La velocidad de difusión de una sustancia liposoluble a través de la membrana celular es directamente proporcional a su liposolubilidad

La liposolubilidad del oxígeno, el nitrógeno, el dióxido de carbono, los gases anestésicos y la mayoría de los alcoholes es tan elevada que pueden difundirse directamente en la bicapa lipídica a través de la membrana celular.

El agua y otras moléculas insolubles en lípidos, principalmente iones, difunden a través de los canales proteicos de la membrana celular

El agua pasa con facilidad a través de los canales proteicos transmembrana llamados *acuaporinas*. Otras moléculas insolubles en

lípidos (principalmente iones) de un tamaño suficientemente reducido atraviesan otros canales proteicos específicos.

Los canales proteicos presentan permeabilidad selectiva para el transporte de una o más moléculas específicas

La permeabilidad selectiva para diferentes sustancias de los canales proteicos es consecuencia de las características del canal, como su diámetro y su forma, así como de la naturaleza de las cargas eléctricas que haya en sus superficies internas.

La activación de los canales proteicos proporciona un medio para controlar su permeabilidad

Se piensa que las compuertas son extensiones moleculares de la proteína transportadora, que pueden cerrar la abertura del canal o se pueden alejar de ella por un cambio estructural en la forma de la molécula proteica. La apertura y el cierre de las compuertas están controlados, fundamentalmente, de dos maneras:

- *Activación por el voltaje.* En este caso la conformación molecular de la compuerta está controlada por el potencial eléctrico que se establece a través de la membrana celular. Por ejemplo, cuando hay una carga negativa intensa en el interior de la membrana celular, esto probablemente haga que las compuertas de sodio del exterior permanezcan firmemente cerradas; por el contrario, cuando el interior de la membrana pierde su carga negativa (es decir, se torna menos negativa) estas compuertas se abrirían súbitamente y permitirían que cantidades muy grandes de sodio entraran a través de los canales de sodio. La apertura de las compuertas de los canales de sodio inicia los potenciales de acción en las fibras nerviosas.
- *Activación química.* Las compuertas de algunos canales proteicos se abren por la unión de una sustancia química a la proteína, lo que produce un cambio estructural en la membrana de la proteína que abre o cierra la compuerta.

Este proceso se denomina *activación química* o *activación por ligando*. Uno de los casos más importantes de activación química es el efecto de la acetilcolina sobre el denominado *canal de cationes de la acetilcolina* de la unión neuromuscular.

La difusión facilitada también se denomina difusión mediada por un transportador

Las moléculas que se transportan por difusión facilitada normalmente no pueden atravesar la membrana sin la ayuda de una proteína transportadora específica.

- La difusión facilitada implica dos pasos: 1) la molécula que se transporta entra en un canal ciego y se une a un receptor específico, y 2) se produce un cambio estructural en la proteína transportadora, de manera que el canal se abre en el lado opuesto de la membrana en la que se deposita la molécula.
- La difusión facilitada difiere de la difusión simple en la siguiente característica importante: la velocidad de la difusión simple aumenta de manera proporcional a la concentración de la sustancia que difunde. En la difusión facilitada la velocidad de difusión se acerca a un valor máximo, llamado $V_{máx}$, a medida que aumenta la concentración de la sustancia que difunde. Esta velocidad máxima depende de la velocidad con que la molécula de la proteína transportadora puede sufrir los cambios estructurales.
- Entre las sustancias más importantes que atraviesan las membranas celulares mediante difusión facilitada están la glucosa y la mayoría de los aminoácidos.

Factores que influyen en la velocidad neta de difusión (p. 56)

Las sustancias pueden difundir en ambas direcciones a través de la membrana celular

Habitualmente lo importante es la velocidad neta de difusión de una sustancia en la dirección deseada. Esta velocidad neta está determinada por varios factores:

- *Permeabilidad.* La permeabilidad de una membrana para una sustancia dada se expresa como la velocidad neta de difusión de la sustancia a través de cada unidad de superficie de la membrana para la diferencia de concentración de una unidad entre los dos lados de la membrana (cuando no hay diferencias eléctricas o de presión).
- *Diferencia de concentración.* La velocidad de difusión neta a través de una membrana celular es proporcional a la diferencia de concentración de la sustancia que difunde a ambos lados de la membrana.
- *Potencial eléctrico.* Si se aplica un potencial eléctrico a través de una membrana, las cargas eléctricas de los iones hacen que se muevan a través de la membrana aun cuando no haya ninguna diferencia de concentración que produzca el movimiento. Cuando se han desplazado grandes cantidades de iones a través de la membrana, se desarrolla una diferencia de concentración de dichos iones en la dirección contraria a la diferencia del potencial eléctrico. Cuando la diferencia de concentración aumenta a un nivel suficientemente alto, los dos efectos se contrarrestan entre sí, creando un estado de *equilibrio electroquímico.* La diferencia eléctrica que equilibra una diferencia de concentración dada se puede calcular con la ecuación de Nernst (v. capítulo 5).

Ósmosis a través de membranas con permeabilidad selectiva: «difusión neta» de agua (p. 57)

La ósmosis es el movimiento neto de agua a través de membranas permeables selectivamente causado por la diferencia de concentración del agua

El agua es, con mucho, la sustancia más abundante que difunde a través de la membrana celular. Sin embargo, la cantidad que difunde en ambas direcciones está equilibrada de manera tan precisa en condiciones normales que no se produce ni siquiera el más mínimo movimiento neto de agua. Por tanto, el volumen celular permanece constante. Sin embargo, en ciertas condiciones se puede producir una diferencia de concentración del agua a través de la membrana. Cuando esto ocurre, se produce movimiento neto de agua a través de la membrana celular, haciendo que la célula se hinche o se contraiga dependiendo de la dirección del movimiento del agua. La diferencia de presión necesaria para interrumpir la ósmosis es la *presión osmótica.*

La presión osmótica ejercida por las partículas en una solución se determina por el número de partículas por unidad de volumen de líquido, no por la masa de las partículas

De media, la energía cinética de cada molécula o ion que golpea una membrana es la misma, sea cual sea su tamaño molecular. Por tanto, el factor que determina la presión osmótica de una solución es la concentración de la solución en función del número de partículas por unidad de volumen, pero no en función de la masa del soluto.

El osmol expresa la concentración en función del número de partículas

Un osmol es el peso molecular de 1 g de soluto no disociado. Por tanto, 180 g de glucosa, que es el peso molecular de 1 g de glucosa, equivalen a 1 Osm de glucosa porque la glucosa no se disocia en iones. De una solución que contiene un osmol del soluto disuelto en cada kilogramo de agua se dice que tiene una osmolalidad de 1 Osm/kg, y una solución que tiene 1/1.000 osmoles disueltos por

kilogramo tiene una osmolalidad de 1 mOsm/kg. La osmolalidad normal de los líquidos extracelulares e intracelulares es de 300 mOsm/kg, y la presión osmótica de dichos líquidos es de 5.500 mmHg.

Transporte activo de sustancias a través de las membranas (p. 58)

El transporte activo puede desplazar una sustancia contra un gradiente electroquímico

Un gradiente electroquímico es la suma de todas las fuerzas de difusión que actúan en la membrana. Estas fuerzas incluyen las causadas por una diferencia de concentración, por una diferencia eléctrica y por una diferencia de presión. Cuando una membrana celular transporta una sustancia a contracorriente frente a un gradiente electroquímico, el proceso se denomina *transporte activo.*

El transporte activo puede dividirse en dos tipos, en función de la fuente de energía utilizada para el transporte

En los dos casos de transporte activo, el transporte depende de las proteínas transportadoras que penetran en la membrana, lo que también se cumple para la difusión facilitada.

- *Transporte activo primario*. La energía se obtiene directamente de la escisión del trifosfato de adenosina (ATP) o de algún otro compuesto de fosfato de alta energía.
- *Transporte activo secundario.* La energía procede secundariamente de la energía que se ha almacenado en forma de diferencias de concentración iónica entre los dos lados de una membrana, que se generó originalmente mediante transporte activo primario. El gradiente electroquímico de sodio dirige la mayoría de los procesos de transporte activo secundarios.

Transporte activo primario (p. 59)

La bomba de sodio-potasio transporta iones sodio hacia el exterior de las células e iones potasio hacia el interior

La bomba de sodio-potasio (Na^+-K^+), que se encuentra en todas las células corporales, es la responsable de mantener las diferencias de concentración de sodio y potasio a través de la membrana celular y de establecer un potencial eléctrico negativo dentro de las células. Tres iones sodio se unen a la proteína transportadora en el interior de la célula, y dos iones potasio se fijan a la proteína transportadora en el exterior de la célula. La proteína transportadora tiene actividad adenosina trifosfatasa (ATPasa), y la unión simultánea de iones sodio y potasio provoca el aumento de la actividad ATPasa de la proteína. La ATPasa escinde entonces una molécula de ATP, dividiéndola en una molécula de difosfato de adenosina y liberando un enlace de energía de fosfato de alta energía. Se piensa que esta energía liberada produce un cambio químico y estructural en la molécula transportadora proteica, transportando los tres iones sodio hacia el exterior y los dos iones potasio hacia el interior.

La bomba Na^+-K^+ controla el volumen celular

La bomba Na^+-K^+ transporta tres moléculas de sodio hacia el exterior de la célula por cada dos moléculas de potasio bombeadas hacia el interior. Esta pérdida neta continuada de iones del interior de la célula inicia una fuerza osmótica que desplaza agua hacia el exterior de la célula. Además, la bomba Na^+-K^+ se activa automáticamente cuando la célula comienza a hincharse, moviendo hacia el exterior aún más iones que se llevan el agua con ellos. Por tanto, la bomba Na^+-K^+ realiza una función de vigilancia continua del mantenimiento del volumen celular normal.

El transporte activo se satura de la misma forma que la difusión facilitada

Cuando la diferencia de concentración de la sustancia que se va a transportar es pequeña, la velocidad de transporte aumenta, aproximadamente, en proporción a su concentración. Con

concentraciones altas, la velocidad de transporte está limitada por las velocidades con que se pueden producir las reacciones químicas de unión, liberación y cambios estructurales de la proteína transportadora.

El cotransporte y el contratransporte son dos formas de transporte activo secundario

Cuando los iones sodio son transportados hacia el exterior de las células mediante transporte activo primario, habitualmente se desarrolla un gran gradiente de concentración de iones sodio. Este gradiente representa un almacén de energía porque el exceso de sodio en el exterior de la membrana celular siempre intenta difundir hacia el interior.

- *Cotransporte.* La energía de la difusión de sodio puede arrastrar otras sustancias junto con el sodio (en la misma dirección) a través de la membrana celular usando una proteína transportadora especial.
- *Contratransporte.* El ion sodio y la sustancia que va a ser contratransportada se mueven hacia los lados opuestos de la membrana, con el sodio moviéndose siempre hacia el interior de la célula. Aquí, de nuevo, se necesita una proteína transportadora.

La glucosa y los aminoácidos pueden transportarse en la mayoría de las células utilizando el cotransporte con sodio

Las proteínas transportadoras encargadas poseen dos lugares de unión en su lado exterior: uno para el sodio y otro para la glucosa o los aminoácidos. De nuevo, la concentración de iones sodio es relativamente alta en el exterior y relativamente baja en el interior, aportando la energía para el transporte. Una propiedad especial de las proteínas transportadoras es que no se producirá un cambio estructural que permita el movimiento de sodio hacia el interior

hasta que también se enlace una molécula de glucosa o un aminoácido.

Los iones calcio e hidrógeno pueden transportarse hacia el exterior de las células a través del contratransporte con sodio.

- El *contratransporte de sodio-calcio* se produce en la mayoría de las membranas celulares mediante el movimiento de los iones sodio hacia el interior de la célula y los iones calcio hacia el exterior, unidos ambos a la misma proteína transportadora en un modo de contratransporte.
- El *contratransporte de sodio-hidrógeno* se produce especialmente en los túbulos proximales de los riñones, en donde los iones sodio se mueven desde la luz del túbulo hacia el interior de las células tubulares y los iones hidrógeno se contratransportan hacia la luz.

Capítulo 5: Potenciales de membrana y potenciales de acción

Hay potenciales eléctricos a través de las membranas de prácticamente todas las células del cuerpo. Además, algunas células, como las células nerviosas y musculares, son «excitables», lo que significa que son capaces de generar impulsos electroquímicos en sus membranas. El presente análisis se refiere a los potenciales de membrana que se generan tanto en reposo como durante la acción en las células nerviosas y musculares.

Física básica de los potenciales de membrana (p. 63)

Los potenciales de membrana pueden producirse por diferencias de concentración a través de una membrana selectivamente permeable.

- *Potencial de difusión del potasio.* La membrana celular neuronal es mucho más permeable a los iones potasio que a la mayoría de los demás iones. Los iones potasio tienden a difundir hacia el exterior por la elevada concentración de potasio dentro de la célula. Como los iones potasio tienen carga positiva, la pérdida de iones potasio desde la célula crea un potencial negativo en su interior. Este potencial de membrana negativo es lo suficientemente grande como para bloquear la difusión neta de potasio posterior, a pesar de que exista un alto gradiente de concentración de potasio. En la fibra nerviosa normal del mamífero la diferencia de potencial necesaria para interrumpir la difusión neta de potasio es de aproximadamente –94 mV, con negatividad en el interior de la membrana de la fibra.
- *Potencial de difusión de sodio.* Pensemos ahora en una membrana celular que sea permeable a los iones sodio, pero no a otros iones. Los iones sodio se difundirían hacia la célula por la alta concentración de sodio que hay en el exterior. Esta difusión de los iones sodio entrando en la célula crearía un potencial positivo dentro de ella. En unos milisegundos, el potencial de membrana aumentaría lo suficiente como para bloquear la difusión neta de iones sodio entrando en la célula. Este potencial es de unos +61 mV en las fibras grandes de los mamíferos, con potencial positivo dentro de la membrana de la fibra.

La ecuación de Nernst describe la relación del potencial de difusión con la diferencia de concentración de iones

El potencial de membrana que se opone a la difusión neta de un ion a través de la membrana se denomina *potencial de Nernst* para ese ion. La ecuación de Nernst es la siguiente:

$$\text{FEM (milivoltios)} = \pm \frac{61}{z} \times \log \left(\frac{\text{concentración en el interior}}{\text{concentración en el exterior}} \right)$$

donde *FEM* es la fuerza electromotriz en milivoltios y *z* es la carga eléctrica del ion (p. ej., +1 para K^+). El signo del potencial es positivo (+) si el ion que se valora es un ion negativo, y negativo (–) si es un ion positivo.

La ecuación de Goldman se utiliza para calcular el potencial de difusión cuando la membrana es permeable a varios iones diferentes

Cuando la membrana es permeable a varios iones diferentes, el potencial de difusión depende de tres factores: 1) la polaridad de la carga eléctrica de cada ion; 2) la permeabilidad de la membrana (P) a cada ion, y 3) las concentraciones (C) de los iones respectivos en el interior (i) y exterior (e) de la membrana. La ecuación de Goldman es la siguiente:

$$\text{FEM (milivoltios)} = -61 \times \log \left(\frac{C_{Na_i^+} P_{Na^+} + C_{K_i^+} P_{K^+} + C_{Cl_e^-} P_{Cl^-}}{C_{Na_e^+} P_{Na^+} + C_{K_e^+} P_{K^+} + C_{Cl_i^-} P_{Cl^-}} \right)$$

Estas son las principales características e implicaciones de la ecuación de Goldman:

- Los iones sodio, potasio y cloruro son los iones más importantes que participan en la generación de los potenciales de membrana en las fibras nerviosas y

musculares, así como en las células neuronales del sistema nervioso central.

- El grado de importancia de cada ion para determinar el voltaje es proporcional a la permeabilidad de la membrana para ese ion en particular.
- Un gradiente de concentración positivo del ion desde el interior de la membrana hacia el exterior causa electronegatividad dentro de la membrana.
- Las permeabilidades de los canales de sodio y potasio experimentan cambios rápidos durante la transmisión de un impulso nervioso y son responsables principalmente de la transmisión de señales en las neuronas.

Potencial de membrana en reposo de las neuronas (p. 65)

El potencial en reposo de la membrana se establece en función de los potenciales de difusión, la permeabilidad de la membrana y la bomba de sodio-potasio electrógena.

- *Potencial de difusión de potasio.* El elevado flujo de iones potasio desde el interior al exterior de la célula, 35:1, produce un potencial de Nernst de –94 mV de acuerdo con la ecuación de Nernst.
- *Potencial de difusión de sodio.* La relación de los iones sodio entre el interior y el exterior de la membrana es de 0,1, con lo que se obtiene un potencial de Nernst calculado de +61 mV.
- *Permeabilidad de la membrana.* La permeabilidad de la membrana de la fibra nerviosa al potasio es 100 veces mayor que al sodio, así que la difusión de potasio contribuye mucho más al potencial de membrana. Este alto valor de permeabilidad en la ecuación de Goldman nos permite obtener un potencial de membrana interna de –86 mV, que se acerca al potencial de difusión de potasio de –94 mV.
- *Bomba de sodio-potasio (Na^+-K^+) electrógena.* La bomba Na^+-K^+ transporta tres iones sodio hacia el exterior de la célula por cada dos iones potasio bombeados hacia el interior, lo que provoca la pérdida continuada de cargas positivas desde el interior de la membrana. Por tanto, la bomba Na^+-K^+ es electrógena porque genera un déficit de iones positivos dentro de la célula, con lo que se crea una carga negativa de unos –4 mV en el interior de la membrana celular.

Potencial de acción de las neuronas (p. 67)

Las señales neuronales se transmiten mediante potenciales de acción que son cambios rápidos del potencial de membrana que se extienden rápidamente a lo largo de la membrana de la fibra nerviosa. Cada potencial de acción comienza con un cambio súbito desde el potencial de membrana negativo en reposo normal hasta un potencial positivo y, después, termina con un regreso casi igual de rápido hacia el potencial negativo.

Las sucesivas fases del potencial de acción son las siguientes (fig. 5-1):

- *Fase de reposo.* Este es el potencial de membrana en reposo antes del comienzo del potencial de acción.
- *Fase de despolarización.* En este momento la membrana se hace súbitamente muy permeable a los iones sodio, lo que permite que un gran número de iones sodio con carga positiva se mueva hacia el interior del axón. Este movimiento de iones sodio hace que el potencial aumente rápidamente en dirección positiva.
- *Fase de repolarización.* En un plazo de varias diezmilésimas de segundo después de que la membrana se haya hecho muy permeable a los iones sodio, los canales de sodio activados por el voltaje comienzan a cerrarse y los canales de potasio activados por el voltaje empiezan a abrirse. De esta manera, la rápida difusión de los iones potasio hacia el exterior restablece el potencial de membrana en reposo negativo normal.

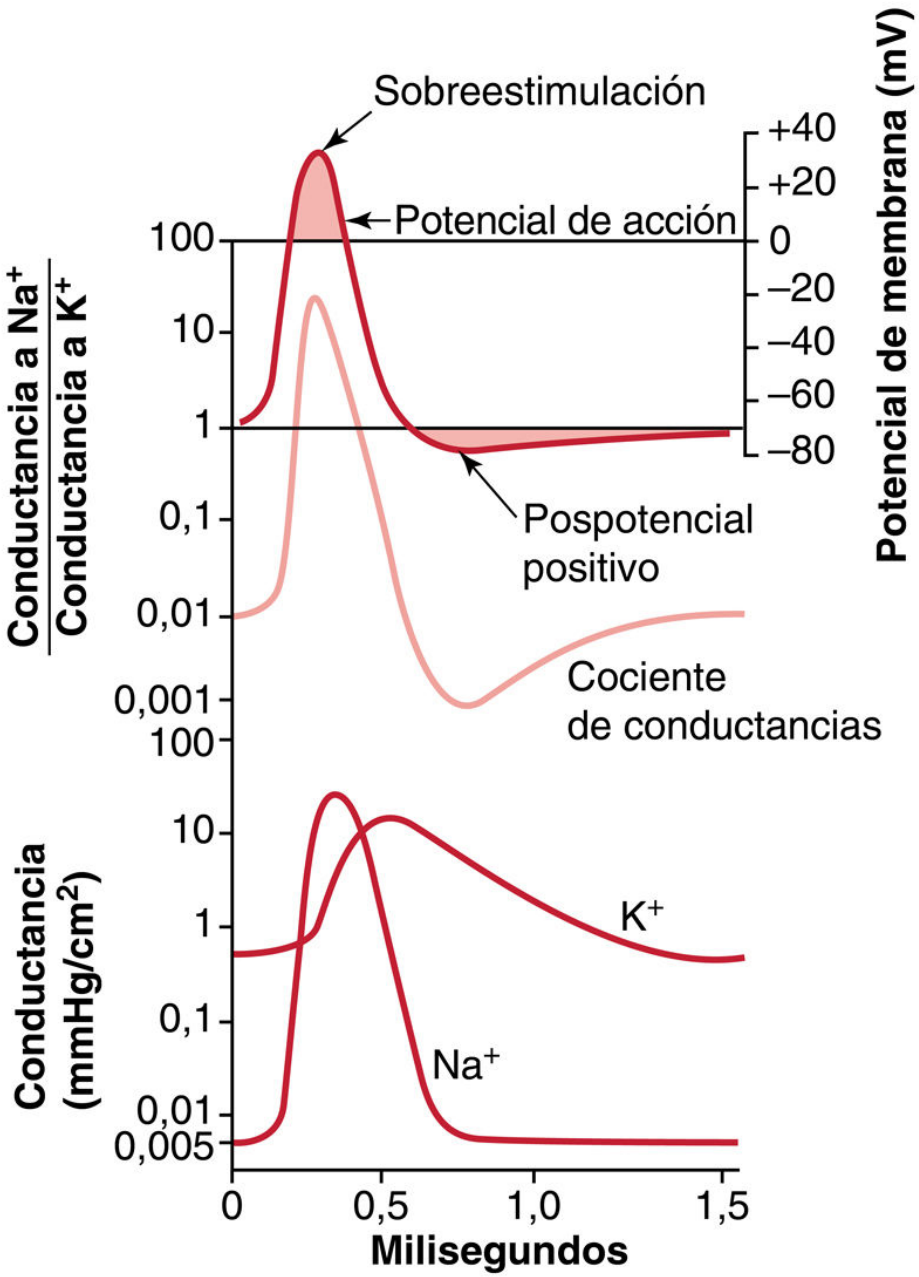


FIGURA 5-1 Cambios en la conductancia al sodio y al potasio durante el transcurso del potencial de acción. La conductancia al sodio aumenta varios miles de veces en las fases tempranas de este potencial de acción, mientras que la conductancia al potasio se incrementa solo unas 30 veces en las fases tardías de dicho potencial y durante un breve período posterior.

Los canales de sodio y potasio activados por el voltaje se activan e inactivan durante el desarrollo de un

potencial de acción

El *canal de sodio activado por el voltaje* es necesario en la producción tanto de la despolarización como de la repolarización de la membrana nerviosa durante el potencial de acción. Un canal de potasio activado por el voltaje también tiene una función importante en el aumento de la rapidez de la repolarización de la membrana. *Estos dos canales activados por el voltaje tienen una función adicional a la de la bomba Na^+-K^+ y los canales de fuga de Na^+-K^+, que establecen la permeabilidad en reposo de la membrana*.

Resumen de los fenómenos que causan el potencial de acción.

- *Durante la fase de reposo,* antes de que comience el potencial de acción, la conductancia a los iones potasio es 100 veces mayor que la conductancia a los iones sodio. Esto se debe a una fuga mucho mayor de iones potasio que de sodio a través de los canales de fuga.
- *Al inicio del potencial de acción,* se activan instantáneamente los canales de sodio activados por el voltaje y dan lugar a un aumento de la conductancia al sodio de 5.000 veces (lo que también se denomina *conductancia de sodio*). Después, el proceso de inactivación cierra los canales de sodio en otra fracción de milisegundo. El inicio del potencial de acción también produce activación por el voltaje de los canales de potasio, haciendo que empiecen a abrirse más lentamente.
- *Al final del potencial de acción,* el retorno del potencial de membrana al estado negativo hace que se cierren de nuevo los canales de potasio hasta su estado original, pero, una vez más, solo después de una demora.

Una retroalimentación positiva abre los canales de sodio

Si alguno de los sucesos hace que el potencial de membrana aumente desde –70 mV hacia cero, el propio aumento del voltaje hace que, al mismo tiempo, se empiecen a abrir muchos canales de sodio

activados por el voltaje. Esta acción permite la rápida entrada de iones sodio, lo que a su vez produce un mayor incremento del potencial de membrana, abriéndose así aún más canales de sodio activados por el voltaje. Este proceso es un círculo con retroalimentación positiva que continúa hasta que todos los canales de sodio activados por el voltaje se hayan activado (abiertos).

El potencial de acción no se produce hasta que se ha alcanzado el potencial umbral

El potencial umbral se ha alcanzado cuando el número de iones sodio que entran en la fibra nerviosa supera al número de iones potasio que sale de esta. Un aumento súbito del potencial de membrana en una fibra nerviosa grande desde –70 mV hasta aproximadamente –55 mV da lugar, habitualmente, a la aparición explosiva de un potencial de acción. Se dice que este nivel de –55 mV es el umbral de la membrana para la estimulación.

No puede producirse un nuevo potencial de acción cuando la membrana aún está despolarizada por el potencial de acción precedente

Poco después del inicio del potencial de acción se inactivan los canales de sodio y ninguna magnitud de la señal excitadora que se aplique a dichos canales en este momento abrirá las compuertas de inactivación. La única situación que puede volver a abrirlas es que el potencial de membrana vuelva o se acerque al nivel original del potencial de membrana en reposo. Entonces, en otra pequeña fracción de segundo, se abren las compuertas de inactivación del canal y se puede iniciar un nuevo potencial de acción.

- *Período refractario absoluto.* Un potencial de acción no puede provocarse durante el período refractario absoluto, ni siquiera con un estímulo potente. Para las grandes fibras nerviosas mielinizadas este período es de aproximadamente 1/2.500 s, lo que significa que se puede transmitir un máximo de unos 2.500 impulsos por segundo.

- *Período refractario relativo.* Este período se produce después de un período refractario absoluto. Durante este tiempo, se necesita un estímulo más fuerte de lo normal para excitar la fibra nerviosa y para iniciar un potencial de acción.

Propagación del potencial de acción (p. 71)

Un potencial de acción que se desencadena en cualquier punto de una membrana excita, habitualmente, porciones adyacentes de la membrana, dando lugar a la propagación del potencial de acción. De esta manera, el proceso de despolarización viaja a lo largo de toda la longitud de la fibra nerviosa.

- *Dirección de la propagación.* Una membrana excitable no tiene una dirección de propagación única, sino que el potencial de acción viaja en todas las direcciones alejándose del estímulo. La sinapsis química determina la direccionalidad de los potenciales de acción.
- *Principio del todo o nada.* Una vez que se ha originado un potencial de acción en cualquier punto de la membrana de una fibra normal, el proceso de despolarización viaja por toda la membrana en condiciones normales, o no viaja en absoluto si no lo son.

Restablecimiento de los gradientes iónicos de sodio y potasio tras completarse los potenciales de acción: la importancia del metabolismo de la energía (p. 72)

La propagación de cada potencial de acción a lo largo de una fibra nerviosa reduce ligeramente las diferencias de concentración de sodio y de potasio en el interior y en el exterior de la membrana. Las grandes fibras nerviosas pueden transmitir entre 100.000 y 50 millones de impulsos antes de que las diferencias de concentración de iones hayan descendido hasta el punto en que se interrumpa la conducción del potencial de acción. Aun así, con el tiempo se hace necesario restablecer las diferencias de las concentraciones a través de la membrana de sodio y de potasio, lo que se consigue por la acción de la bomba Na^+-K^+.

Características especiales de la transmisión de señales en los troncos nerviosos (p. 74)

Las fibras grandes son mielinizadas y las pequeñas no mielinizadas

El núcleo central de la fibra es el axón, y la membrana del axón es la membrana que realmente conduce el potencial de acción. Las *células de Schwann* depositan la vaina de *mielina* alrededor del axón. La vaina consiste en múltiples capas de membrana que contienen la sustancia lipídica *esfingomielina,* que es un excelente aislante. En la unión entre dos células de Schwann sucesivas permanece una pequeña zona no aislada de solo 2 a 3 μm de longitud en la que los iones pueden seguir fluyendo con facilidad a través de la membrana del axón entre el líquido extracelular y el interior del axón. Esta zona se denomina *nódulo de Ranvier*.

La conducción saltatoria se produce en las fibras mielinizadas

Aunque los iones apenas pueden fluir a través de las gruesas vainas de mielina de las neuronas mielinizadas, sí lo hacen fácilmente a través de los nódulos de Ranvier. Por tanto, el impulso neuronal recorre la fibra a saltos, origen del término «saltatoria». La conducción saltatoria es útil por dos motivos principales:

- *Aumento de la velocidad.* Al hacer que el proceso de despolarización salte a intervalos largos (hasta 1,5 mm aproximadamente) a lo largo del eje de la fibra nerviosa, este mecanismo aumenta la velocidad de la transmisión nerviosa en las fibras mielinizadas de 5 a 50 veces.

- *Conservación de la energía.* La conducción saltatoria conserva la energía para el axón porque solo se despolarizan los nódulos, permitiendo quizá una pérdida de iones 100 veces menor de lo que sería necesario de otra manera y, por tanto, necesitando poca energía para restablecer las diferencias de concentración de sodio y de potasio a través de la membrana después de una serie de impulsos neuronales.

La velocidad de conducción es mayor en las grandes fibras nerviosas mielinizadas

La velocidad de conducción del potencial de acción en las fibras nerviosas oscila desde tan solo 0,25 m/s en las pequeñas fibras no mielinizadas hasta 100 m/s en las fibras mielinizadas muy grandes. La velocidad aumenta aproximadamente con el diámetro de la fibra en las fibras mielinizadas y con la raíz cuadrada del diámetro de la fibra en las no mielinizadas.

Capítulo 6: Contracción del músculo esquelético

Aproximadamente el 40% del cuerpo es músculo esquelético, y tal vez otro 10% es músculo liso y cardíaco. Muchos de los principios de la contracción se aplican a los tres tipos de músculo. En este capítulo se estudia la función del músculo esquelético. Las funciones del músculo liso se analizan en el capítulo 8, y el músculo cardíaco se analiza en el capítulo 9.

Anatomía fisiológica del músculo esquelético (p. 79)

La figura 6-1 ilustra la organización del músculo esquelético. En la mayoría de los músculos esqueléticos las fibras se extienden a lo largo de toda la longitud del músculo. Cada fibra está inervada por una sola terminación nerviosa.

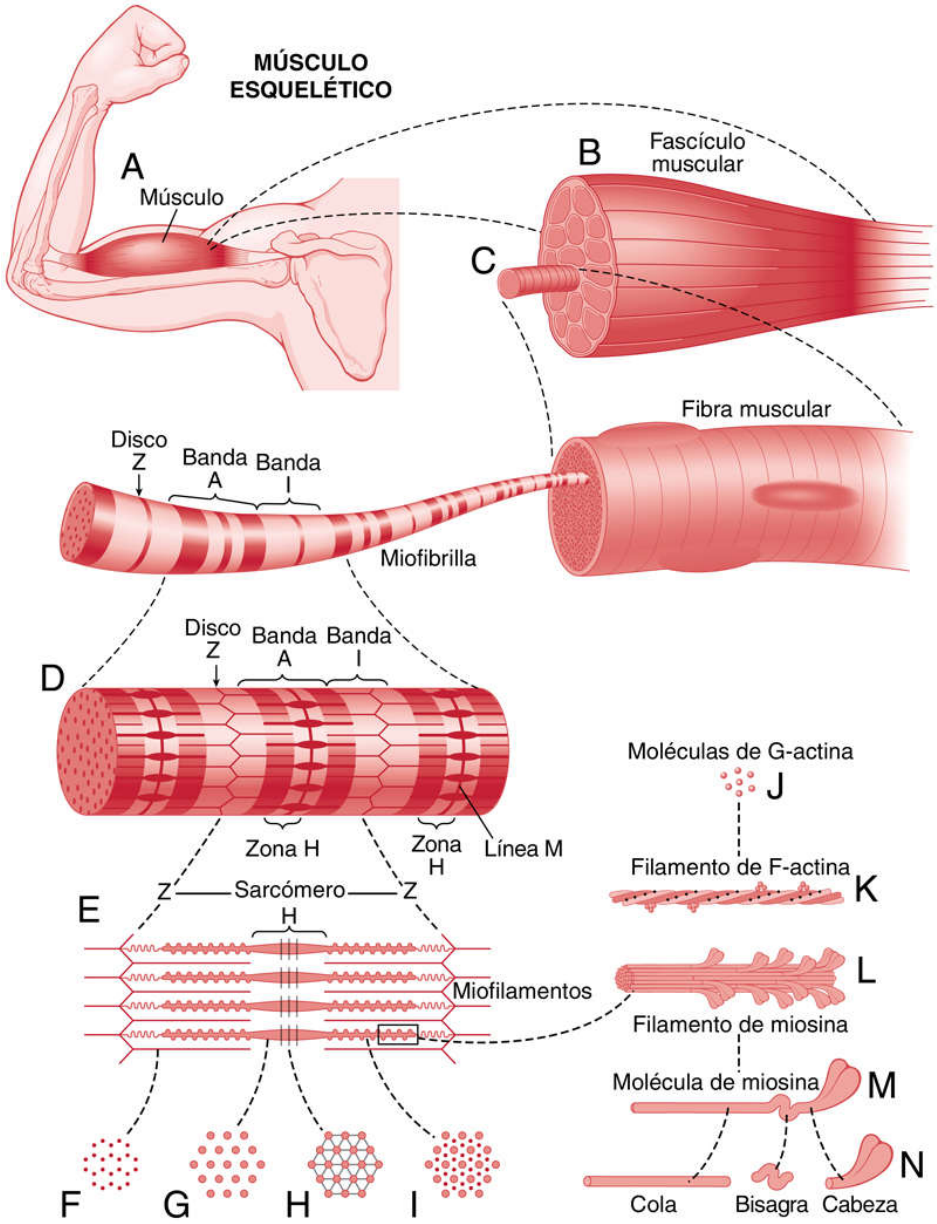


FIGURA 6-1 Organización del músculo esquelético desde el nivel macroscópico hasta el nivel molecular. *F, G, H* e *I* son cortes transversales en los niveles indicados.

Las miofibrillas están formadas por filamentos de actina y miosina

Cada fibra muscular contiene de cientos a miles de miofibrillas y, a su vez, cada miofibrilla (v. fig. 6-1*D*) está formada por aproximadamente 1.500 *filamentos de miosina* y 3.000 *filamentos de*

actina adyacentes entre sí. Estos filamentos son grandes moléculas proteicas polimerizadas responsables de la contracción muscular. En la figura 6-1 los filamentos gruesos son miosina y los delgados, actina, con las siguientes características:

- *Bandas claras y oscuras.* Los filamentos de miosina y de actina se interdigitan parcialmente y, así, hacen que las miofibrillas tengan bandas alternas claras y oscuras. Las bandas claras contienen solo filamentos de actina y se denominan *bandas I.* Las bandas oscuras, llamadas *bandas A,* contienen filamentos de miosina, así como los extremos de los filamentos de actina. La longitud de la banda A es la longitud del filamento de miosina. La longitud de la banda I cambia con la contracción muscular.
- *Puentes cruzados.* Las pequeñas proyecciones que se originan en los lados de los filamentos de miosina son puentes cruzados. Protruyen desde las superficies de los filamentos de miosina en toda su longitud, excepto en el centro. La interacción entre estos puentes cruzados y los filamentos de actina produce la contracción.
- *Disco Z.* Los extremos de los filamentos de actina están unidos a los discos Z (v. fig. 6-1*E*). El disco Z pasa a través de las miofibrillas y de unas a otras, uniéndolas y alineándolas a lo largo de la fibra muscular. Por tanto, toda la fibra muscular tiene bandas claras y oscuras, dando al músculo esquelético y cardíaco un aspecto estriado.
- *Sarcómero.* La porción de la miofibrilla que está entre dos discos Z sucesivos se denomina *sarcómero*. En reposo, los filamentos de actina se superponen a los de miosina, lográndose una interdigitación óptima en el músculo esquelético y algo menor en el músculo cardíaco.

Mecanismo general de la contracción muscular (p. 81)

El inicio y la ejecución de la contracción muscular se producen en las siguientes etapas secuenciales:

1. Un potencial de acción viaja a lo largo de una neurona motora hasta sus terminales sobre las fibras musculares y cada terminal neuronal segrega una pequeña cantidad de la sustancia neurotransmisora *acetilcolina.*
2. La acetilcolina difunde a una zona local de la membrana de la fibra muscular, lo que provoca la apertura de canales catiónicos activados por acetilcolina. Los iones sodio, potasio y calcio se mueven a través de los canales de cationes a favor de sus gradientes electroquímicos individuales. El efecto neto es una despolarización local, denominada *potencial generador* o *potencial de la placa terminal.* La despolarización local provoca, a su vez, la apertura de los canales de sodio activados por el voltaje en la membrana muscular, lo que produce un potencial de acción.
3. El potencial de acción viaja a lo largo de la membrana de la fibra muscular, haciendo que el retículo sarcoplásmico libere iones calcio en el sarcoplasma.
4. Los iones calcio inician fuerzas de atracción entre los filamentos de actina y miosina de las miofibrillas, haciendo que se deslicen unos sobre otros, lo que constituye el proceso contráctil.
5. Después de una fracción de segundo los iones calcio son bombeados de nuevo hacia el retículo sarcoplásmico, donde permanecen almacenados hasta que llega un nuevo potencial de acción muscular; esta retirada de los iones calcio desde el sarcoplasma hace que cese la contracción muscular.

Mecanismo molecular de la contracción muscular (p. 82)

La contracción muscular se produce por un mecanismo de deslizamiento de los filamentos

Las fuerzas mecánicas que se generan por las interacciones entre la actina y los filamentos de miosina hacen que los filamentos de actina últimos se deslicen hacia dentro entre los filamentos de miosina. En condiciones de reposo, estas fuerzas están inactivas, pero cuando un potencial de acción viaja a lo largo de la fibra muscular hace que el retículo sarcoplásmico libere grandes cantidades de iones calcio que activan las fuerzas de atracción entre los filamentos de miosina y de actina, y origina el inicio de la contracción.

Los filamentos de miosina están compuestos por múltiples moléculas de miosina

Las colas de las moléculas de miosina se agrupan entre sí para formar el cuerpo del filamento, mientras que las cabezas y parte de cada molécula de miosina cuelgan por fuera de los lados del cuerpo, formando un brazo que separa la cabeza del cuerpo. Los brazos y las cabezas que protruyen se denominan *puentes cruzados.* Una característica importante de la cabeza de la miosina es que actúa como una enzima adenosina trifosfatasa, lo que le permite escindir el trifosfato de adenosina (ATP) para aportar energía al proceso de la contracción.

Los filamentos de actina están formados por actina, tropomiosina y troponina

Cada uno de los filamentos de actina tiene una longitud de aproximadamente 1 μm. Las bases de los filamentos de actina se anclan fuertemente en los discos Z, mientras que los extremos protruyen en ambas direcciones dentro de los sarcómeros

adyacentes para situarse en los espacios que hay entre las moléculas de miosina.

Interacción de un filamento de miosina, dos filamentos de actina y los iones calcio para producir la contracción (p. 83)

El filamento de actina es inhibido por el complejo troponina-tropomiosina. La activación es estimulada por los iones calcio.

- *Inhibición del complejo troponina-tropomiosina.* Los puntos activos del filamento de actina normal del músculo relajado son inhibidos o cubiertos físicamente por el complejo troponina-tropomiosina. En consecuencia, estos puntos no se pueden unir a las cabezas de los filamentos de miosina para producir la contracción hasta que se inhiba a su vez el efecto inhibidor del complejo troponina-tropomiosina.
- *Activación por los iones calcio.* El efecto inhibidor del complejo troponina-tropomiosina sobre los filamentos de actina es inhibido por los iones calcio. Los iones calcio se combinan con la troponina C, provocando que el complejo de troponina tire de la molécula de tropomiosina. Esta acción «descubre» los puntos activos de la actina, permitiendo que las cabezas de miosina se unan y se produzca la contracción.

Interacción entre el filamento de actina activado y los puentes cruzados de miosina: teoría de la cremallera de la contracción

Cuando una cabeza se une a un punto activo, la cabeza se desplaza automáticamente hacia el brazo y arrastra con ella al filamento de actina. Este desplazamiento de la cabeza se denomina *golpe activo*. Inmediatamente después del desplazamiento, la cabeza se separa automáticamente del punto activo. A continuación, la cabeza recupera su dirección extendida. En esta posición, se combina con un

nuevo punto activo que está más abajo, a lo largo del filamento de actina. Así, las cabezas de los puentes cruzados se curvan hacia atrás y hacia delante y, paso a paso, recorren el filamento de actina, desplazando los extremos de los filamentos de actina hacia el centro del filamento de miosina.

La potencia de la contracción es máxima cuando la superposición entre los filamentos de actina y los puentes cruzados de los filamentos de miosina es óptima

El músculo no puede desarrollar su fuerza cuando la longitud del sarcómero no fisiológica es muy alta, ya que no existe superposición entre los filamentos de actina y miosina. La tensión aumenta progresivamente a medida que el sarcómero se acorta y los filamentos de actina y miosina comienzan a superponerse. La tensión máxima se mantiene cuando la longitud del sarcómero es de 2,0 μm porque el filamento de actina ha interaccionado con todos los puentes cruzados del filamento de miosina. Con un nuevo acortamiento los extremos de los dos filamentos de actina comienzan a superponerse (además de la superposición de los filamentos de miosina), reduciendo la tensión muscular. Cuando la longitud del sarcómero disminuye hasta 1,65 μm, los dos discos Z del sarcómero se encuentran apoyados en los extremos de los filamentos de miosina y la fuerza de la contracción disminuye drásticamente.

Energética de la contracción muscular (p. 86)

La contracción muscular requiere ATP para realizar tres funciones principales.

- La mayor parte del ATP se emplea para activar el mecanismo de cremallera de la contracción muscular.
- El transporte activo de iones calcio hacia el interior del retículo sarcoplásmico hace que finalice la contracción.
- El bombeo de iones sodio y potasio a través de la membrana de la fibra muscular mantiene un entorno iónico adecuado para la propagación de los potenciales de acción.

La energía para la contracción muscular procede de tres fuentes principales

La contracción de ATP en la fibra muscular es suficiente para mantener la contracción completa solo durante 1 a 2 s. El ATP se escinde para formar difosfato de adenosina (ADP) y el ADP se vuelve a fosforilar para formar nuevo ATP. Hay varias fuentes de energía para esta nueva fosforilación.

- La *fosfocreatina* contiene un enlace fosfato de alta energía similar a los enlaces del ATP, pero contiene más energía libre. La energía que se libera de este enlace produce a su vez el enlace de un nuevo ion fosfato inorgánico al ADP para reconstituir el ATP. La energía combinada del ATP y de la fosfocreatina almacenados en el músculo es capaz de producir una contracción muscular máxima solo durante 5 a 8 s.
- La *escisión enzimática rápida del glucógeno* en ácido pirúvico y ácido láctico libera energía que se utiliza para convertir el

ADP en ATP. Las reacciones glucolíticas se pueden producir en ausencia de oxígeno. La velocidad de formación de ATP por glucólisis es aproximadamente 2,5 veces más rápida que la formación de ATP en respuesta a la reacción de los nutrientes celulares con el oxígeno. La glucólisis sola puede mantener una contracción muscular máxima durante aproximadamente 1 min.

- El *metabolismo oxidativo* se produce cuando el oxígeno se combina con diversos nutrientes celulares para liberar ATP. Más del 95% de toda la energía que utilizan los músculos para la contracción sostenida a largo plazo procede de esta fuente. Los nutrientes que se consumen son hidratos de carbono, grasas y proteínas.

Características de la contracción de todo el músculo (p. 87)

Las contracciones isométricas no acortan el músculo, mientras que las contracciones isotónicas lo acortan a una tensión constante.

- La *contracción isométrica* se produce cuando el músculo no se acorta durante la contracción. Las contracciones isométricas verdaderas no pueden generarse en el cuerpo intacto, ya que los denominados *componentes elásticos en serie* se estiran durante la contracción, permitiendo un pequeño acortamiento del músculo. Dichos elementos elásticos son los tendones, las terminaciones del sarcolema de las fibras musculares y, quizás, los brazos de los puentes cruzados de miosina.
- La *contracción isotónica* se produce cuando el músculo se acorta, pero la tensión permanece constante. Las características de la contracción isotónica dependen de la carga contra la que el músculo se contrae, además de la inercia de la carga.

Las fibras rápidas están adaptadas para las contracciones musculares potentes, mientras que las lentas están adaptadas para la actividad muscular prolongada

Cada músculo está compuesto por una mezcla de las denominadas *fibras musculares rápidas* y *lentas,* con otras fibras intermedias entre estos dos extremos. No obstante, un músculo dado puede tener fibras musculares predominantemente rápidas (p. ej., el tibial anterior), mientras que otros pueden tener fibras predominantemente lentas (p. ej., el sóleo).

- *Las fibras lentas (tipo I, músculo rojo)* son: 1) más pequeñas; 2) tienen capilares más extensos y un número muy elevado de mitocondrias para mantener niveles altos de metabolismo oxidativo, y 3) contienen grandes cantidades de *mioglobina,* lo que da al músculo lento un aspecto rojizo y el nombre de «músculo rojo». El déficit de mioglobina roja en el músculo rápido le da el nombre de «músculo blanco».
- *Las fibras rápidas (tipo II, músculo blanco)* son: 1) fibras grandes para obtener una gran fuerza de contracción; 2) tienen un retículo sarcoplásmico extenso para una liberación rápida de iones calcio; 3) tienen grandes cantidades de enzimas glucolíticas para la liberación rápida de energía por el proceso glucolítico, y 4) tienen una vascularización menos extensa y menos mitocondrias porque el metabolismo oxidativo es secundario.

Mecánica de la contracción del músculo esquelético (p. 88)

La sumación de fuerzas añade los espasmos individuales para aumentar la intensidad de la contracción muscular global

La sumación se produce de dos maneras:

- *Sumación de fibras múltiples.* Cuando el sistema nervioso central envía una señal débil para contraer un músculo, las unidades motoras del músculo que contienen las fibras motoras más pequeñas y en menor número se estimulan con preferencia a las unidades motoras de mayor tamaño. Después, a medida que aumenta la intensidad de la señal, también se empiezan a excitar unidades motoras cada vez mayores, de modo que las unidades motoras de mayor tamaño tienen con frecuencia una fuerza contráctil hasta 50 veces mayor que las unidades más pequeñas; es el denominado *principio del tamaño*.

- *Sumación de frecuencia y tetanización.* A medida que aumenta la frecuencia de las contracciones musculares, se llega a un punto en el que cada nueva contracción se produce antes de que haya finalizado la anterior. En consecuencia, la segunda contracción se suma parcialmente a la primera, de modo que la fuerza total de la contracción aumenta progresivamente al aumentar la frecuencia. Cuando la frecuencia alcanza un nivel crítico, las contracciones sucesivas se fusionan entre sí y la contracción aparenta ser completamente suave. Esto se denomina *tetanización.*

La hipertrofia muscular es el aumento de la masa total de un músculo; la atrofia muscular es el descenso de la masa.

- La *hipertrofia muscular* se debe a un aumento del número de filamentos de actina y miosina en cada fibra muscular. Cuando el número de proteínas contráctiles aumenta hasta un nivel suficiente, las miofibrillas se dividen en el interior de cada fibra muscular para formar nuevas miofibrillas. Es, principalmente, este gran incremento en el número de miofibrillas adicionales el que provoca la hipertrofia muscular; sin embargo, en condiciones de entrenamiento de resistencia de alta intensidad también puede aumentar el número de miofibrillas.
- *Atrofia muscular.* Cuando un músculo no se utiliza durante un largo período de tiempo, la velocidad de degradación de las proteínas contráctiles es mucho más rápida que la velocidad de sustitución; por tanto, se produce atrofia muscular. La atrofia comienza casi inmediatamente cuando un músculo pierde su inervación, ya que deja de recibir las señales contráctiles que son necesarias para mantener el tamaño normal del músculo.

Capítulo 7: Excitación del músculo esquelético: transmisión neuromuscular y acoplamiento excitación-contracción

Unión neuromuscular y transmisión de impulsos desde las terminaciones nerviosas a las fibras del músculo esquelético (p. 93)

Las fibras del músculo esquelético están inervadas por fibras nerviosas mielinizadas grandes que se originan en las motoneuronas de la médula espinal. Cada fibra nerviosa estimula normalmente entre tres y varios cientos de fibras musculares esqueléticas. Cada terminación nerviosa forma una unión denominada *unión neuromuscular,* y el potencial de acción de la fibra muscular viaja en ambas direcciones hacia los extremos de la fibra muscular.

Secreción de acetilcolina por las terminaciones nerviosas (p. 93)

Cuando un impulso nervioso llega a la unión neuromuscular se liberan vesículas de acetilcolina hacia el espacio sináptico

En la superficie interna de la membrana neural hay *barras densas* lineales (fig. 7-1). A ambos lados de cada una de estas barras densas hay *canales de calcio activados por el voltaje.* Cuando el potencial de acción se propaga por la terminación, dichos canales se abren y permiten que iones calcio difundan hacia el interior de la terminación nerviosa. Se piensa que los iones calcio activan la *proteína cinasa dependiente de* Ca^{2+}*-calmodulina,* para fosforilar las *sinapsinas,* proteínas que anclan las vesículas de acetilcolina al citoesqueleto del terminal presináptico y liberan las vesículas de acetilcolina, con lo que permiten su desplazamiento a una posición adyacente a las barras densas. Algunas vesículas se fusionan con la

membrana neural y vacían su acetilcolina hacia el espacio sináptico mediante el proceso de exocitosis.

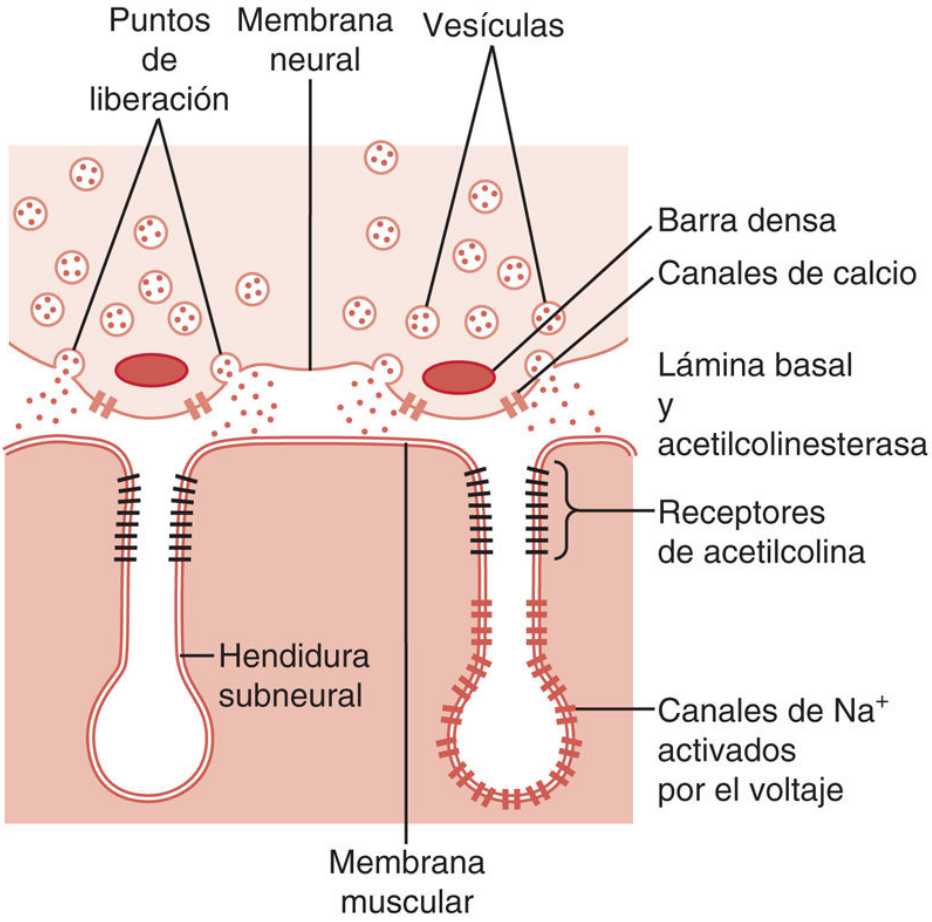


FIGURA 7-1 Liberación de acetilcolina desde las vesículas sinápticas en la membrana neural de la unión neuromuscular. Obsérvese la proximidad de los puntos de liberación de la membrana neural con los receptores de acetilcolina de la membrana muscular, en las aberturas de las hendiduras subneurales.

La acetilcolina abre los canales iónicos activados por acetilcolina en la membrana postsináptica

Los canales iónicos activados por acetilcolina están localizados en la membrana muscular, inmediatamente adyacentes a las barras densas. Cuando dos moléculas de acetilcolina se unen a los receptores del canal, un cambio estructural abre el canal. El efecto

principal de la apertura de los canales activados por acetilcolina es permitir que grandes cantidades de iones sodio entren al interior de la fibra, desplazando con ellos un gran número de cargas positivas. Esto genera un cambio de potencial local en la membrana de la fibra muscular, denominado *potencial de la placa terminal* o *potencial generador*. A su vez, este potencial de la placa terminal lleva normalmente a la abertura de los canales de sodio activados por el voltaje, lo que inicia un potencial de acción en la membrana muscular y, así, produce la contracción muscular.

La acetilcolina liberada en el espacio sináptico es destruida por la acetilcolinesterasa o desaparece por difusión

Una vez que se ha liberado hacia el espacio sináptico, la acetilcolina sigue activando los receptores de acetilcolina mientras persista en el espacio. La mayor parte de la acetilcolina es destruida por la enzima *acetilcolinesterasa.* Una pequeña cantidad de acetilcolina difunde hacia el exterior del espacio sináptico. El breve espacio de tiempo durante el que la acetilcolina permanece en el espacio sináptico (algunos milisegundos como máximo) es suficiente para excitar la fibra muscular en condiciones normales.

La acetilcolina produce un potencial de la placa terminal que excita la fibra muscular esquelética

La entrada de iones sodio en la fibra muscular hace que el potencial eléctrico en el interior de la fibra en la zona local de la placa terminal aumente en dirección positiva de 50 a 75 mV, generando el *potencial de la placa terminal.* El potencial creado en la placa terminal por la estimulación con acetilcolina es, normalmente, mucho mayor que el necesario para iniciar un potencial de acción en la fibra muscular. Así, cada potencial de acción en una neurona motora conduce a la contracción de las fibras musculares.

Fármacos que potencian o bloquean la transmisión en la unión neuromuscular (p. 96)

- *Fármacos con acción similar a la acetilcolina.* Muchos compuestos, por ejemplo, la metacolina, el carbacol y la nicotina, tienen el mismo efecto sobre la fibra muscular que la acetilcolina. La diferencia entre estos fármacos y la acetilcolina consiste en que los fármacos no son destruidos por la colinesterasa, o son destruidos muy lentamente.
- *Fármacos que bloquean la transmisión en la unión neuromuscular.* Un grupo de fármacos conocido como fármacos curariformes puede impedir el paso de los impulsos desde la terminación nerviosa hacia el músculo. Por ejemplo, la D-tubocurarina bloquea la acción de la acetilcolina sobre los receptores de acetilcolina de la fibra muscular, impidiendo así que aumente lo suficiente la permeabilidad de los canales de la membrana muscular para iniciar un potencial de acción.
- *Fármacos que inactivan la acetilcolinesterasa.* Tres fármacos particularmente bien conocidos (la neostigmina, la fisostigmina y el fluorofosfato de diisopropilo) inactivan la acetilcolinesterasa. En consecuencia, aumentan los niveles de acetilcolina con cada impulso nervioso sucesivo, provocando la acumulación de una gran cantidad de acetilcolina que estimula repetitivamente la fibra muscular. El efecto de la neostigmina y la fisostigmina puede durar varias horas. El fluorofosfato de diisopropilo, que es un potencial tóxico gaseoso «nervioso» de uso militar, inactiva la acetilcolinesterasa durante semanas.

La miastenia grave causa debilidad muscular

La debilidad muscular se produce por la incapacidad de las uniones neuromusculares para transmitir suficientes señales desde las fibras nerviosas a las fibras musculares

Según se piensa, la miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria en la que los pacientes han desarrollado anticuerpos que destruyen sus propios canales iónicos activados por acetilcolina. Los potenciales que se observan en la terminación nerviosa de las fibras musculares son en su mayoría demasiado débiles para iniciar la apertura de los canales de sodio activados por el voltaje, de modo que no se produce la despolarización de las fibras musculares. Si la enfermedad es lo suficientemente intensa, el paciente muere por parálisis, concretamente por parálisis de los músculos respiratorios. Sin embargo, la enfermedad puede mejorarse habitualmente mediante la administración de neostigmina o de cualquier otro fármaco anticolinesterásico, que permite que se acumulen cantidades de acetilcolina, que alcanzan niveles elevados en el espacio sináptico.

Potencial de acción muscular (p. 97)

La conducción de los potenciales de acción en las fibras nerviosas es cualitativamente similar pero no cuantitativamente similar a la de las fibras musculares esqueléticas

Algunas de las diferencias y similitudes *cuantitativas* son las siguientes:

- El *potencial de membrana en reposo* es aproximadamente de –80 a –90 mV en las fibras esqueléticas, unos 10 a 20 mV más negativo que en la mayoría de las neuronas.
- La *duración del potencial de acción* es de 1 a 5 ms en el músculo esquelético, aproximadamente cinco veces mayor que en los nervios mielinizados grandes.
- La *velocidad de conducción* es de 3 a 5 m/s, aproximadamente 1/18 de la velocidad de conducción de las fibras nerviosas mielinizadas grandes que excitan al músculo esquelético.

Acoplamiento excitación-contracción (p. 97)

Los túbulos transversos son extensiones internas de la membrana celular

Los túbulos transversos (túbulos T) siguen un trayecto transversal a las miofibrillas. Comienzan en la membrana celular y penetran desde un lado de la fibra muscular hasta el lado opuesto. En el punto en que los túbulos T se originan desde la membrana celular, están abiertos hacia el exterior y, por tanto, contienen líquido extracelular en su luz. Como los túbulos T son extensiones internas de la membrana celular, cuando un potencial de acción se propaga por la membrana de una fibra muscular, también se propaga a lo largo de los túbulos T hacia el interior de la fibra muscular.

El retículo sarcoplásmico está formado por túbulos longitudinales y cisternas terminales

Los túbulos longitudinales son paralelos a las miofibrillas y terminan en grandes cámaras denominadas *cisternas terminales.* Las cisternas son contiguas a los túbulos T. En el músculo cardíaco, se localiza una red simple de túbulos T para cada sarcómero a la altura del disco Z. En el músculo esquelético de los mamíferos hay dos redes de túbulos T por cada sarcómero situado cerca de los dos extremos de los filamentos de miosina, que son los puntos en los que se crean las fuerzas mecánicas de la contracción muscular. Por tanto, el músculo esquelético de los mamíferos está organizado para lograr la excitación rápida de la contracción muscular.

Liberación de iones calcio por las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico

Los iones calcio contenidos en el retículo sarcoplásmico son liberados cuando se produce un potencial de acción en el túbulo T

adyacente. El potencial de acción parece provocar la apertura rápida de los canales de calcio a través de las membranas en las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico. Estos canales permanecen abiertos durante unos milisegundos, tiempo durante el que se liberan los iones calcio responsables de la contracción muscular hacia el sarcoplasma que rodea las miofibrillas.

Una bomba de calcio retira los iones calcio del líquido sarcoplásmico

Una bomba de calcio que actúa continuamente, llamada bomba Ca^{2+}-ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA), está situada en las paredes de los túbulos longitudinales del retículo sarcoplásmico y bombea iones calcio desde las miofibrillas de nuevo hacia los túbulos sarcoplásmicos. Esta bomba puede concentrar los iones calcio aproximadamente 10.000 veces en el interior de los túbulos. Además, en el interior del retículo hay una proteína denominada *calsecuestrina,* que puede proporcionar un aumento de hasta 40 veces más en el almacenamiento de calcio. Esta transferencia de calcio hacia el retículo sarcoplásmico depleciona los iones calcio del líquido sarcoplásmico, con lo que termina la contracción muscular.

Capítulo 8: Excitación y contracción del músculo liso

Contracción del músculo liso

Muchos de los principios de la contracción que se aplican al músculo esquelético se aplican también al músculo liso y, esencialmente, las mismas fuerzas de atracción entre los filamentos de miosina y actina en el músculo esquelético también producen la contracción en el músculo liso, pero la disposición física interna de los filamentos de miosina y actina en las fibras musculares lisas es distinta de la encontrada en el músculo esquelético.

Tipos de músculo liso (p. 101)

En general, el músculo liso se puede dividir en dos tipos principales:

- *Músculo liso multiunitario.* La característica más importante de las fibras musculares lisas multiunitarias es que cada una de las fibras se puede contraer independientemente de las demás, y su control es ejercido principalmente por señales nerviosas. Algunos ejemplos de músculo liso multiunitario son el músculo ciliar del ojo, el músculo del iris del ojo y los músculos piloerectores que producen la erección del pelo cuando los estimula el sistema nervioso simpático.
- *Músculo liso unitario.* Se denomina también *músculo liso sincitial* y *músculo liso visceral.* Una masa de cientos a miles de fibras musculares lisas se contraen juntas como una única unidad. Las membranas celulares de fibras adyacentes están conectadas eléctricamente por *uniones en hendidura,* lo que permite que los potenciales de acción viajen desde una fibra a otra y que las fibras musculares se contraigan todas juntas. Este tipo de músculo se encuentra en las paredes del tubo digestivo, vías biliares, uréteres, útero, trompas de Falopio y vasos sanguíneos.

Base física de la contracción del músculo liso (p. 102)

El músculo liso no tiene la misma disposición estriada de los filamentos de actina y miosina en el músculo esquelético.

- *Los filamentos de actina están unidos a los cuerpos densos.* Algunos de estos cuerpos están dispersos en el interior de la célula y se mantienen en su posición unidos entre sí por un andamiaje de estructuras proteicas. Otros están unidos a la membrana celular y forman enlaces con los cuerpos densos de células adyacentes, lo que permite que la fuerza de contracción se transmita de unas células a otras. Por tanto, los cuerpos densos tienen una función similar a la de los discos Z en el músculo esquelético.
- *Los filamentos de miosina están intercalados entre los de actina.* Los filamentos de miosina presentan un diámetro más de dos veces mayor que los de actina.
- *Unidades contráctiles.* Las unidades contráctiles individuales consisten en filamentos de actina que irradian desde dos cuerpos densos; dichos filamentos se superponen a un único filamento de miosina que está localizado a mitad de camino entre los cuerpos densos.

Comparación de la contracción del músculo liso con la contracción del músculo esquelético (p. 102)

A diferencia de las contracciones del músculo esquelético, la mayoría de las contracciones del músculo liso son contracciones tónicas prolongadas que a veces duran horas o incluso días

Las características físicas y químicas de la contracción del músculo liso son diferentes de las del músculo esquelético. A continuación, se presentan algunas diferencias:

- *Ciclo lento de formación de los puentes cruzados de miosina.* La rapidez del ciclo de formación de los puentes transversos en el músculo liso (es decir, la velocidad de la unión y liberación de los puentes cruzados de miosina con la actina) es mucho más lenta en el músculo liso que en el músculo esquelético.
- *Baja necesidad de energía.* Para mantener la misma tensión de contracción en el músculo liso que en el músculo esquelético solo es necesario de 1/10 a 1/300 de energía.
- *Lentitud del inicio de la contracción y relajación.* Un tejido muscular liso típico comienza a contraerse de 50 a 100 ms después de ser excitado y tiene un tiempo total de contracción de 1 a 3 s. Este tiempo es aproximadamente 30 veces más prolongado que en una fibra muscular esquelética media.
- *Aumento de la fuerza máxima de contracción.* La fuerza máxima de contracción del músculo liso por unidad de sección transversal del músculo es, con frecuencia, mayor que la del músculo esquelético. Esta gran fuerza de contracción del músculo liso se debe al período prolongado de unión de los puentes cruzados de miosina a los filamentos de actina.

El acortamiento porcentual del músculo liso es mayor que el del músculo esquelético

El músculo esquelético tiene una distancia útil de contracción de solo un tercio a una cuarta parte de su longitud en reposo, mientras que el músculo liso puede contraerse más de dos tercios de su longitud estirado.

El «mecanismo de cerrojo» facilita el mantenimiento prolongado de las contracciones

Una vez que el músculo liso ha generado la contracción máxima, la magnitud de la excitación continuada puede reducirse normalmente muy por debajo del nivel inicial, a pesar de lo cual el músculo mantiene su fuerza de contracción completa. Esto se denomina *mecanismo de cerrojo.* La importancia del mecanismo de cerrojo es que permite mantener durante horas una contracción tónica prolongada en el músculo liso con un bajo consumo de energía.

Regulación de la contracción por los iones calcio (p. 103)

Los iones calcio se combinan con la calmodulina para provocar la activación de la miosina cinasa y la fosforilación de la cabeza de miosina

En lugar de la troponina, las células musculares lisas contienen otra proteína reguladora de unión al calcio denominada *calmodulina.* Aunque esta proteína reacciona con los iones calcio, se diferencia de la troponina en la forma en que inicia la contracción, ya que lo hace activando los puentes cruzados de miosina. Por tanto, la regulación de la contracción se basa en la miosina en el músculo liso y no en la actina como en el músculo esquelético. Esta activación y la posterior contracción se producen según la siguiente secuencia:

1. Los iones calcio se unen a la calmodulina; el complejo calmodulina-calcio se une después a la *miosina cinasa,* que es una enzima fosforiladora.
2. Una de las cadenas ligeras de cada una de las cabezas de miosina, denominada *cabeza reguladora,* se fosforila en respuesta a esta miosina cinasa.
3. Cuando esta cadena está fosforilada la cabeza tiene la capacidad de unirse al filamento de actina, produciendo la contracción muscular. Cuando esta cadena ligera de miosina no está fosforilada no se produce el ciclo de unión-separación de la cabeza de miosina con el filamento de actina.

La miosina fosfatasa es necesaria en la interrupción de la contracción

Cuando la concentración de iones calcio disminuye por debajo de un nivel crítico, los procesos que se acaban de señalar se invierten automáticamente, excepto la fosforilación de la cabeza de miosina.

La inversión de esta reacción precisa otra enzima, la miosina fosfatasa, que escinde el fosfato de la cadena ligera reguladora; entonces se interrumpe el ciclo y se produce la relajación.

Control nervioso y hormonal de la contracción del músculo liso (p. 105)

Uniones neuromusculares del músculo liso

Las uniones neuromusculares del tipo muy estructurado que se encuentran en las fibras del músculo esquelético no aparecen en el músculo liso.

- *Uniones difusas.* Son los lugares de secreción de la sustancia transmisora. En la mayoría de los casos, las fibras nerviosas autónomas forman las denominadas *uniones difusas,* que segregan su neurotransmisor en la matriz que recubre el músculo liso, desde donde difunde una corta distancia hacia las fibras.
- *Varicosidades de los terminales de axones.* Los axones que inervan las fibras musculares lisas no tienen los extremos terminales ramificados típicos que se ven en la placa motora terminal de las fibras musculares esqueléticas. Por el contrario, la mayoría de los axones terminales delgados tiene múltiples varicosidades distribuidas a lo largo de sus ejes. Las varicosidades contienen vesículas cargadas con la sustancia neurotransmisora.
- *Uniones de contacto.* En el músculo liso de tipo multiunitario, las varicosidades se encuentran directamente sobre la membrana de la célula muscular. Las llamadas *uniones de contacto* actúan de manera muy similar a las uniones neuromusculares del músculo esquelético.

La acetilcolina y la noradrenalina pueden tener efectos excitadores o inhibidores en la unión neuromuscular del músculo liso

La acetilcolina y la noradrenalina son secretadas por los nervios autónomos que inervan el músculo liso, aunque estas sustancias nunca son secretadas por las mismas neuronas. La acetilcolina es una sustancia transmisora excitadora de las fibras musculares lisas en algunos órganos, pero es un transmisor inhibidor en el músculo liso en otros. Cuando la acetilcolina excita una fibra muscular, la noradrenalina habitualmente la inhibe, y viceversa.

Potenciales de membrana y potenciales de acción en el músculo liso (p. 106)

El potencial de membrana en reposo depende del tipo de músculo liso y de la situación momentánea del músculo. Normalmente es de alrededor de –50 a –60 mV, o aproximadamente 30 mV menos negativo que en el músculo esquelético.

Los potenciales de acción se producen en el músculo liso unitario, como el músculo visceral, de la misma forma que en el músculo esquelético

Los potenciales de acción del músculo liso visceral se producen en dos formas:

- *Potenciales en espiga.* Los potenciales de acción en espiga típicos aparecen en la mayor parte de los tipos de músculo liso unitario. Se pueden generar mediante estimulación eléctrica, por distensión o como consecuencia de la acción de hormonas y sustancias transmisoras, o pueden ser el resultado de la generación espontánea en la fibra muscular.
- *Potenciales de acción con mesetas.* El inicio de este potencial de acción es similar al del potencial en espiga típico. Sin embargo, la repolarización se retrasa durante varios cientos de milisegundos. Esta meseta puede ser responsable de la contracción prolongada que se produce en el uréter, en el útero en algunas situaciones y en ciertos tipos de músculo liso vascular.

Los canales de calcio son importantes en la generación del potencial de acción del músculo liso

El sodio participa poco en la generación del potencial de acción en la mayor parte del músculo liso. Por el contrario, el movimiento de iones calcio hacia el interior de la fibra es el principal responsable del potencial de acción.

Los potenciales de onda lenta en el músculo liso unitario pueden conducir a la generación de potenciales de acción

Las ondas lentas son oscilaciones lentas del potencial de membrana. La onda lenta no es el potencial de acción.

- *Causa de las ondas lentas.* Dos causas posibles de las ondas lentas son: 1) las oscilaciones de la actividad de la bomba de sodio, que hacen que el potencial de membrana sea más negativo cuando el sodio se bombea rápidamente, y menos negativo cuando la bomba de sodio es menos activa, y 2) las conductancias de los canales iónicos, que aumentan y disminuyen de manera rítmica.
- *Importancia de las ondas lentas.* Cuando el potencial de las ondas lentas aumenta por encima de cierto umbral (en torno a –35 mV) pueden iniciar potenciales de acción. El potencial de acción se propaga a lo largo de la masa muscular y se produce la contracción. Las ondas lentas pueden provocar contracciones musculares en el músculo liso gástrico.

Los potenciales de acción espontáneos se generan por la distensión del músculo liso visceral

Los potenciales de acción espontáneos son consecuencia de una combinación de potenciales de onda lenta normales añadidos a una disminución de la negatividad global del potencial de membrana que produce la propia distensión. Esta respuesta a la distensión permite que la pared del tubo digestivo, cuando se distiende

excesivamente, se contraiga automática y rítmicamente, resistiéndose a la distensión.

Los factores tisulares locales y las hormonas pueden provocar la contracción del músculo liso sin potenciales de acción (p. 108)

La relajación del músculo liso en los vasos sanguíneos se produce como respuesta a factores tisulares locales

Esta respuesta vasodilatadora es necesaria para el control local del flujo sanguíneo.

Muchas hormonas circulantes en la sangre afectan a la contracción del músculo liso

Una hormona produce contracción del músculo liso cuando la membrana de la célula muscular contiene receptores excitadores activados por hormonas para la hormona respectiva. Por el contrario, la hormona produce relajación si la membrana contiene receptores inhibidores.

Unidad III: El corazón

Capítulo 9: Músculo cardíaco: el corazón como bomba y la función de las válvulas cardíacas

Capítulo 10: Excitación rítmica del corazón

Capítulo 11: Fundamentos de electrocardiografía

Capítulo 12: Interpretación electrocardiográfica de las anomalías del músculo cardíaco y el flujo sanguíneo coronario: el análisis vectorial

Capítulo 13: Arritmias cardíacas y su interpretación electrocardiográfica

Capítulo 9: Músculo cardíaco: el corazón como bomba y la función de las válvulas cardíacas

El corazón humano está formado por dos bombas: un *corazón derecho,* que recibe sangre de los tejidos periféricos y la bombea hacia los pulmones, y un *corazón izquierdo,* que recibe la sangre oxigenada de los pulmones y la bombea de nuevo hacia los órganos periféricos. Cada una de estas bombas está formada por una *aurícula* y un *ventrículo.* La aurícula funciona como un conducto y una bomba cebadora que llena los ventrículos con sangre. Los ventrículos se contraen y aportan una presión alta a la sangre, que es la responsable de su propulsión hacia la circulación. El corazón posee un sistema de conducción especial que mantiene su propia ritmicidad y transmite los potenciales de acción a través de los músculos cardíacos.

Características distintivas del músculo cardíaco en relación con el músculo esquelético (p. 113)

Los músculos cardíaco y esquelético tienen las siguientes semejanzas y diferencias:

- Los músculos cardíaco y esquelético son estriados y contienen filamentos de *actina* y *miosina* que están unos al lado de otros y se deslizan entre sí durante la contracción.
- El músculo cardíaco posee *discos intercalados* entre las células musculares cardíacas, una de las diferencias con el músculo esquelético. Estos discos tienen una resistencia eléctrica baja que permite que el potencial de acción se desplace rápidamente entre las células musculares cardíacas.
- El músculo cardíaco es un *sincitio* de muchas células musculares cardíacas en el cual el potencial de acción se propaga rápidamente de una célula a otra.
- La unión auriculoventricular (AV) conduce lentamente los impulsos desde las aurículas a los ventrículos. En pacientes normales es una vía exclusiva, ya que el sincitio auricular y el sincitio ventricular normalmente están aislados entre sí por tejido fibroso.

La torsión del ventrículo izquierdo ayuda a la eyección ventricular

El ventrículo izquierdo está organizado en capas que se extienden en varias direcciones. Como consecuencia de ello, durante la sístole (contracción) se produce un movimiento de torsión: 1) una *capa subepicárdica* exterior, que se enrolla en espiral en dirección levógira, y 2) una *capa subendocárdica* interna, enrollada en la dirección opuesta (dextrógira). Estas capas en espiral hacen que el vértice del

corazón gire en sentido horario y que la base de este órgano gire en sentido antihorario. Como resultado tiene lugar una torsión del ventrículo izquierdo durante la sístole, que tira de la base del corazón hacia abajo, en dirección al vértice. Al final de la sístole, el ventrículo izquierdo se asemeja a un muelle cargado y retrocede o se desenrolla en el curso de la diástole (relajación), con lo que se permite una rápida entrada de la sangre en las cámaras.

Potenciales de acción en el músculo cardíaco (p. 114)

El *potencial de membrana en reposo* del músculo cardíaco es de –85 mV y el potencial de acción es de 105 mV. Las membranas se mantienen despolarizadas durante 0,2 s en las aurículas y durante 0,3 s en los ventrículos.

Fases del potencial de acción en el músculo ventricular cardíaco.

- ***Fase 0 (despolarización).*** Se abren los canales de sodio rápidos activados por voltaje y el sodio entra rápidamente a la célula (el potencial de membrana celular se vuelve más positivo).
- ***Fase 1 (repolarización inicial).*** Se cierran los canales de sodio rápidos y de la célula salen iones potasio a través de los canales de potasio abiertos.
- ***Fase 2 (meseta).*** Se abren los canales de calcio, entra calcio a la célula y se cierran los canales de potasio rápidos.
- ***Fase 3 (repolarización rápida).*** Se cierran los canales de calcio, se abren los canales de potasio lentos y el potencial de membrana de la célula recupera su valor de reposo.

La entrada lenta de iones sodio y calcio en las células musculares cardíacas es una causa de la meseta del potencial de acción

El potencial de acción del músculo esquelético se debe a la entrada de sodio a través de los *canales rápidos de sodio,* que se mantienen abiertos solo durante unas diezmilésimas de segundo. En el músculo cardíaco, los canales rápidos de sodio también se abren al comenzar el potencial de acción, pero el músculo cardíaco tiene unos *canales lentos de calcio* exclusivos, o *canales de calcio-sodio.* Los iones calcio y sodio entran en la célula atravesando esos canales lentos después del pico inicial del potencial de acción y mantienen la meseta. El calcio que entra en la célula a través de esos canales también promueve la contracción del músculo cardíaco.

Otra causa de la meseta del potencial de acción es el descenso de la permeabilidad de las células del músculo cardíaco a los iones potasio

El descenso de la permeabilidad al potasio en el músculo cardíaco también previene el retorno del potencial de membrana. El músculo esquelético no posee este mecanismo. Cuando los canales lentos de calcio-sodio se cierran después de 0,2 a 0,3 s, aumenta rápidamente la permeabilidad al potasio. Los iones potasio salen así de los miocitos cardíacos y el potencial de membrana vuelve a su nivel de reposo.

La difusión del calcio en las miofibrillas promueve la contracción muscular

El potencial de acción se propaga en cada fibra muscular cardíaca a lo largo de los *túbulos transversos (T),* haciendo que los túbulos sarcoplásmicos longitudinales liberen iones calcio hacia el retículo sarcoplásmico. Estos iones calcio catalizan las reacciones químicas que favorecen el deslizamiento de los filamentos de actina y de miosina entre sí, lo que da lugar a la contracción muscular. Este mecanismo también está presente en el músculo esquelético.

Sin embargo, hay otra forma de entrada del calcio en el sarcoplasma que es exclusiva del músculo cardíaco. Los túbulos T del músculo cardíaco tienen un volumen 25 veces mayor que los del músculo esquelético y contienen grandes cantidades de calcio, que

es liberado durante el potencial de acción. Además, los túbulos T se abren directamente en el líquido extracelular del músculo cardíaco, por lo que su contenido de calcio depende principalmente de la concentración de calcio extracelular. Al final de la meseta del potencial de acción se interrumpe bruscamente la entrada de iones calcio en la fibra muscular, y el calcio es bombeado hacia el retículo sarcoplásmico y los túbulos T. La contracción termina.

Ciclo cardíaco (p. 117)

Los fenómenos cardíacos que se producen desde el comienzo de un latido cardíaco hasta el comienzo del siguiente se denominan *ciclo cardíaco.*

- Cada ciclo es iniciado por la generación espontánea de un potencial de acción en el *nódulo sinusal* en la aurícula derecha, cerca del orificio de la vena cava superior.
- El potencial de acción se desplaza a través de ambas aurículas y *el nódulo y el haz AV* hacia los ventrículos.
- Hay un retraso de unos 0,13 s durante el paso del impulso cardíaco desde las aurículas a los ventrículos, lo que permite que las aurículas se contraigan antes que los ventrículos.

La figura 9-1 muestra los acontecimientos del ciclo cardíaco. Los ventrículos se llenan de sangre durante la *diástole* y se contraen durante la *sístole.* Las tres curvas superiores de la figura 9-1 muestran los cambios de presión en la aorta, en el ventrículo izquierdo y en la aurícula izquierda, respectivamente. Las curvas inferiores muestran los cambios en el volumen ventricular, el electrocardiograma y el fonocardiograma (un registro de los ruidos cardíacos).

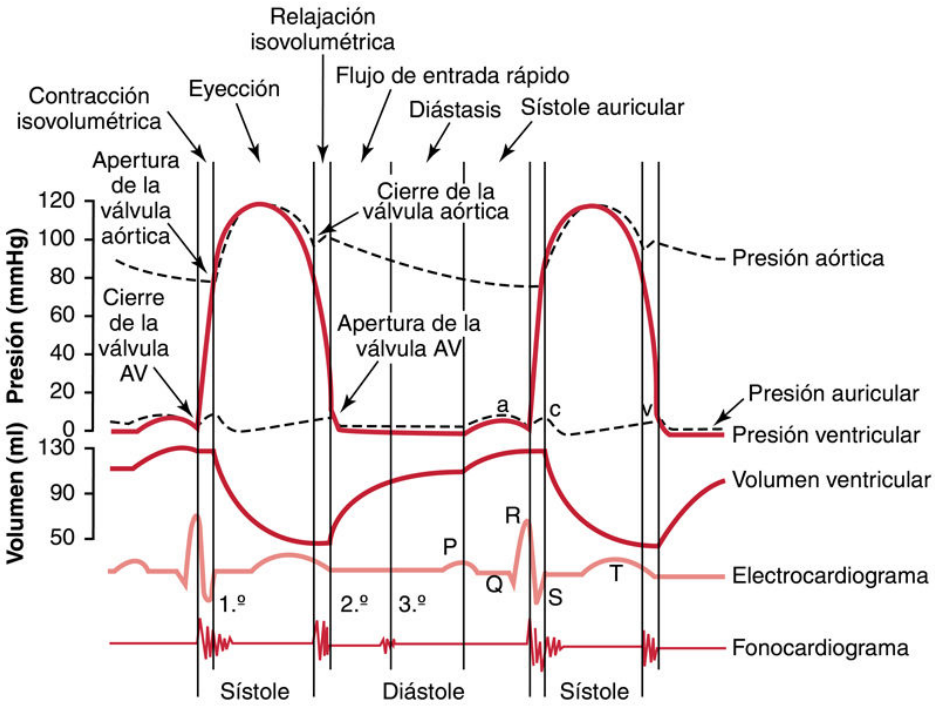


FIGURA 9-1 Acontecimientos del ciclo cardíaco para la función del ventrículo izquierdo que muestran los cambios de la presión auricular izquierda, de la presión ventricular izquierda, de la presión aórtica, del volumen ventricular, del electrocardiograma y del fonocardiograma. *AV,* auriculoventricular.

La propagación del potencial de acción en el corazón inicia cada latido

El electrocardiograma es un registro del voltaje generado por el corazón desde la superficie corporal durante cada latido cardíaco (v. fig. 9-1).

- La *onda P está producida por la propagación de la despolarización en las aurículas,* que causa la contracción auricular. La presión auricular aumenta inmediatamente después de la onda P.
- Las *ondas QRS aparecen como consecuencia de la despolarización ventricular* aproximadamente 0,16 s después del inicio de la onda P y marcan el comienzo de la contracción ventricular. Después, la presión ventricular comienza a aumentar.
- La *onda T se debe a la repolarización del ventrículo.*

Las aurículas funcionan como bombas de cebado para los ventrículos

El 80% del llenado ventricular se produce durante la diástole antes de la contracción de las aurículas, que causa el 20% del llenado ventricular. Cuando las aurículas no funcionan correctamente, por ejemplo en la fibrilación auricular, no provocan graves problemas a menos que la persona haga ejercicio o la frecuencia del latido ventricular aumente demasiado, momento en que se presentan disnea y otros síntomas de insuficiencia cardíaca. Las ondas de presión auricular (v. fig. 9-1) son las siguientes:

- La onda a, que se debe a la contracción auricular.
- La onda c, que se produce durante la contracción ventricular por un ligero flujo retrógrado de sangre y la protrusión de las válvulas AV hacia las aurículas.
- La onda v, que se debe al flujo lento de sangre hacia las aurículas por el retorno venoso.

Los ventrículos se llenan con sangre durante la diástole

Los siguientes acontecimientos tienen lugar inmediatamente antes y durante la diástole:

- Durante la sístole, las válvulas AV están cerradas y las aurículas se llenan con sangre.
- El comienzo de la diástole es el período de relajación isovolumétrica, provocando la relajación ventricular. Las válvulas AV se abren cuando la presión ventricular disminuye por debajo de la presión auricular.
- Durante la diástole, la presión más alta en las aurículas empuja la sangre hacia los ventrículos.
- El período de llenado rápido de los ventrículos se produce durante el primer tercio de la diástole y proporciona la mayor parte del llenado ventricular.
- La contracción auricular tiene lugar durante el último tercio de la diástole y contribuye al 20% del llenado del ventrículo.

Esta contracción se conoce como «patada auricular».

La eyección de la sangre de los ventrículos tiene lugar durante la sístole

Los siguientes acontecimientos ocurren durante la sístole:

- *Al comienzo de la sístole se produce la contracción ventricular,* las válvulas AV se cierran y la presión comienza a subir en el ventrículo. En los primeros 0,2-0,3 s de la contracción ventricular no se produce salida de sangre *(período de contracción isovolumétrica).* Isovolumétrico significa «con el mismo volumen» y se refiere al volumen ventricular.
- Las válvulas aórtica y pulmonar se abren, respectivamente, cuando la presión en el ventrículo izquierdo es en torno a 80 mmHg mayor que la presión aórtica y la presión en el ventrículo derecho es mayor que la presión de 8 mmHg en la arteria pulmonar. Este flujo de salida ventricular recibe el nombre de *período de eyección.*
- La mayor parte de la eyección tiene lugar durante la primera parte de este período *(período de eyección rápida).*
- Tras el período de eyección rápida se produce un *período de eyección lenta.* Durante este período, la presión aórtica puede ser algo mayor que la presión ventricular porque la energía cinética aportada por la sangre que abandona el ventrículo se convierte en presión en la aorta, lo que aumenta ligeramente su presión.
- Durante el último período de la sístole, las presiones ventriculares descienden muy por debajo de las presiones en la aorta y la arteria pulmonar. Por tanto, las válvulas semilunares se cierran en ese momento.

La fracción del volumen telediastólico que es eyectada se denomina fracción de eyección.

- Al final de la diástole, el volumen de cada ventrículo es de 110-120 ml y se conoce como *volumen telediastólico.*
- El *volumen sistólico,* que normalmente es de 70 ml, es la cantidad de sangre eyectada con cada latido.
- El *volumen telesistólico* es el volumen residual que queda en el ventrículo al final de la sístole, y mide entre 40 y 50 ml.
- La *fracción de eyección* se calcula dividiendo el volumen sistólico por el volumen telediastólico, y en corazones normales suele oscilar en torno al 60%.

La fracción de eyección aumenta la presión en la aorta hasta aproximadamente 120 mmHg (presión sistólica)

Cuando la presión ventricular es mayor que la presión diastólica en la aorta, la válvula aórtica se abre y la sangre es eyectada hacia la aorta. La presión aórtica sistólica aumenta hasta 120 mmHg y distiende las paredes elásticas de la aorta y otras arterias.

Cuando la válvula aórtica se cierra al final de la eyección ventricular, se produce un ligero flujo retrógrado de sangre seguido por la interrupción súbita del flujo, lo que crea una *incisión* o un ligero incremento de la presión aórtica. Durante la diástole, la sangre continúa fluyendo en la circulación periférica y la presión arterial disminuye a 80 mmHg (presión diastólica).

Las válvulas cardíacas impiden el flujo retrógrado de sangre

Las válvulas AV (*tricúspide* y *mitral*) previenen el flujo retrógrado de sangre de los ventrículos hacia las aurículas durante la sístole. De igual modo, las *válvulas semilunares* (*aórtica* y *pulmonar*) previenen el flujo retrógrado de sangre desde la aorta y la arteria pulmonar hacia el ventrículo durante la diástole. Los músculos papilares de las válvulas AV se insertan en ellas mediante las *cuerdas tendinosas.* Durante la sístole, los músculos papilares se contraen para prevenir la protrusión excesiva de las válvulas hacia las aurículas. Las válvulas aórtica y pulmonar son más gruesas que las válvulas AV y no tienen músculos papilares.

El diagrama de volumen-presión del ventrículo izquierdo determina el trabajo sistólico cardíaco

El ciclo cardíaco puede representarse con un *diagrama de volumen-presión* en el que se traza la presión intraventricular en función del volumen ventricular izquierdo. Las fases del ciclo cardíaco son las siguientes:

- *Fase I: período de llenado,* durante el cual el volumen ventricular izquierdo aumenta desde el volumen *telesistólico* hasta el volumen *telediastólico,* o desde 45 ml a 115 ml, un incremento de 70 ml.
- *Fase II: período de contracción isovolumétrica,* durante el cual el volumen ventricular se mantiene constante en el volumen telediastólico, pero la presión intraventricular aumenta hasta el nivel de la presión diastólica aórtica, u 80 mmHg.
- *Fase III: período de eyección,* durante el cual la presión sistólica aumenta de nuevo debido a una contracción ventricular adicional y el volumen ventricular disminuye en 70 ml (flujo de salida ventricular), que es el *volumen sistólico.*
- *Fase IV: período de relajación isovolumétrica,* durante el cual el volumen ventricular se mantiene en 45 ml, pero la presión intraventricular disminuye al nivel de su presión diastólica.

El área encerrada en el diagrama volumen-presión representa el *trabajo presión-volumen* (o el trabajo sistólico externo) del ventrículo durante cada ciclo cardíaco. Este diagrama y el trabajo cardíaco están afectados por la *precarga* y la *poscarga* en el corazón. La precarga se considera que equivale a la presión telediastólica, y la poscarga es la presión en la arteria saliente del ventrículo (aorta o arteria pulmonar).

El consumo de oxígeno en el corazón depende del trabajo cardíaco

El consumo de oxígeno en el corazón depende principalmente del tipo de trabajo presión-volumen. Este consumo de oxígeno también

es proporcional a la tensión del corazón multiplicada por el tiempo en que se mantiene la tensión. Según la ley de Laplace, la tensión parietal en el corazón es proporcional a la presión por el diámetro del ventrículo. Por tanto, la tensión parietal ventricular y el consumo de oxígeno miocárdico aumentan con presiones sistólicas altas o cuando el corazón está dilatado.

Regulación del bombeo cardíaco (p. 123)

El mecanismo de Frank-Starling regula intrínsecamente la capacidad de bomba cardíaca

Cuando *el retorno venoso* aumenta, el músculo cardíaco se estira más y bombea con una fuerza de contracción mayor. Dicho de otro modo, la *ley de Frank-Starling* dice que, *dentro de los límites fisiológicos, el corazón bombea toda la sangre que le llega sin dejar que se acumule un exceso de sangre en las venas.* El estiramiento extra del músculo cardíaco durante el aumento del retorno venoso, dentro de unos límites, hace que los filamentos de actina y miosina estén intercalados con una longitud más óptima para forzar la generación de la contracción. Además, la distensión de la pared de la aurícula derecha aumenta directamente la frecuencia cardíaca en un 10-20%; esto también contribuye a aumentar la cantidad de sangre que bombea el corazón.

La capacidad del corazón de bombear sangre se puede representar gráficamente de varias formas. En primer lugar, el trabajo sistólico puede trazarse en cada ventrículo en función de su presión arterial auricular correspondiente. El gasto ventricular (o *gasto cardíaco*) también se puede trazar en función de la presión auricular (v. fig. 20-1).

El sistema nervioso autónomo afecta a la función de bomba cardíaca

Con una estimulación simpática intensa, la frecuencia cardíaca de un adulto joven aumenta desde un valor en reposo de 72 hasta 180-200 latidos/min, y la fuerza de la contracción de los músculos cardíacos aumenta mucho. En consecuencia, la estimulación simpática aumenta el gasto cardíaco en dos o tres veces. El corazón tiene un tono simpático en reposo, por lo que la inhibición del sistema

simpático disminuye la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción del corazón y, por tanto, el gasto cardíaco disminuye. Esta influencia se explica con mayor detalle en el capítulo 20.

La estimulación parasimpática afecta principalmente a las aurículas y puede disminuir muchísimo la frecuencia cardíaca y solo ligeramente la fuerza de contracción de los ventrículos. El efecto combinado disminuye el gasto cardíaco en un 50% o más.

La contractilidad cardíaca depende de varios factores

Entre los factores que afectan a la contractilidad cardíaca se encuentran las *concentraciones de electrólitos extracelulares.* El exceso de potasio en el líquido extracelular hace que el corazón se vuelva flácido y se reduzca la frecuencia cardíaca, provocando un importante descenso de la contractilidad. El exceso de calcio en el líquido extracelular hace que el corazón realice contracciones espásticas. Por el contrario, el descenso de los iones calcio hace que el corazón se vuelva flácido.

Es difícil evaluar la contractilidad. Se ha utilizado la *velocidad del cambio de presión ventricular,* o dP/dt, como índice de contractilidad, especialmente la dP/dt máxima. No obstante, tanto la precarga como la poscarga afectan a este índice.

Capítulo 10: Excitación rítmica del corazón

El corazón tiene un sistema especial para la autoexcitación de los impulsos rítmicos para provocar la contracción repetitiva del corazón. Este sistema conduce los impulsos por todo el corazón y hace que las aurículas se contraigan un sexto de segundo antes que los ventrículos, lo que permite completar el llenado ventricular antes de la contracción.

Sistema de excitación especializado y de conducción del corazón (p. 127)

Los componentes del sistema de conducción rítmica y sus funciones son los siguientes:

- *Nódulo sinusal* (o *nódulo sinoauricular*), que inicia el impulso cardíaco y actúa normalmente como «marcapasos» del corazón.
- *Vía internodular,* que conduce los impulsos desde el nódulo sinusal al nódulo auriculoventricular (AV).
- *Nódulo AV,* que retrasa los impulsos originados en las aurículas antes de penetrar en los ventrículos.
- *Haz AV,* que retrasa los impulsos y los conduce desde el nódulo AV a los ventrículos.
- Ramas izquierda y derecha del haz de *fibras de Purkinje,* que conducen los impulsos por todo el tejido de los ventrículos.

El nódulo sinusal controla la frecuencia de los latidos de todo el corazón

El potencial de membrana de la fibra del nódulo sinusal es de –55 a –60 mV, en comparación con –85 a –90 mV para la fibra muscular ventricular.

El potencial de acción del nódulo sinusal es consecuencia de lo siguiente:

- Los *canales rápidos de sodio* están inactivados en el potencial de membrana en reposo normal, pero con una pérdida de sodio menor en la fibra para este potencial.
- Entre los potenciales de acción, el potencial en reposo aumenta gradualmente por su *pérdida lenta de sodio,* hasta que el potencial alcanza los –40 mV.

- Para este potencial, los *canales de calcio de tipo L* se activan, permitiendo la entrada rápida de calcio, lo que origina el potencial de acción. Por tanto, la propensión de las fibras nodulares sinusales a perder sodio y calcio provoca una *autoexcitación*.
- En un período de aproximadamente 100 a 150 ms después de que se abran los canales de calcio de tipo L se abre un número mucho mayor de *canales de potasio*, lo que permite que el potasio escape de las células. Estos dos efectos hacen que el potencial de membrana vuelva a su potencial en reposo y el ciclo de autoexcitación comienza de nuevo, perdiéndose lentamente el sodio en las fibras del nódulo sinusal.

Las vías internodulares e interauriculares transmiten los impulsos en la aurícula

La vía internodular consta de la vía internodular anterior, la vía internodular media y *la vía internodular posterior,* que transportan los impulsos desde el nódulo sinoauricular al nódulo AV. Haces pequeños de fibras musculares auriculares transmiten los impulsos más rápidamente que el músculo auricular normal, y uno de ellos, la *banda interauricular anterior* (también denominada *fascículo de Bachmann*), conduce los impulsos desde la aurícula derecha a la parte anterior de la aurícula izquierda.

El nódulo AV retrasa el impulso desde las aurículas a los ventrículos

Este retraso permite que las aurículas vacíen su sangre hacia los ventrículos antes de que comience la contracción ventricular. En la tabla 10-1 se muestra el tiempo que tardan los impulsos en llegar a cada parte del sistema de conducción desde un impulso iniciado en el nódulo sinusal.

Tabla 10-1 Tiempo de la llegada del impulso

Nódulo sinusal	0,00 s
Nódulo auriculoventricular	0,03 s
Haz auriculoventricular	0,12 s
Tabique ventricular	0,16 s

Se produce un retraso de 0,09 s entre el nódulo AV y el haz AV. La velocidad de conducción de este sistema es de solo 0,02-0,05 m/s, la doceava parte que en el músculo cardíaco normal. El motivo para esta conducción lenta en el nódulo y el haz AV es que: 1) el potencial de membrana es mucho menos negativo en el nódulo y el haz AV que en el músculo cardíaco normal, y 2) que hay pocas uniones de hendidura entre las células del nódulo y el haz AV, de manera que la resistencia al flujo de iones es grande.

La transmisión de impulsos a través del sistema de Purkinje y del músculo cardíaco es rápida

Los haces AV se encuentran inmediatamente debajo del endocardio y reciben primero el impulso cardíaco. El haz AV se divide en las *ramas izquierda* y *derecha.* Normalmente, las *fibras de Purkinje* transportan el impulso cardíaco a los ventrículos. El sistema de Purkinje tiene las siguientes características:

- Los potenciales de acción viajan a una velocidad de 1,5 a 4,0 m/s, una velocidad seis veces mayor que la del músculo cardíaco.
- La rápida transmisión está producida por un gran aumento del nivel de permeabilidad de las uniones en hendidura de los discos intercalados entre las células de las fibras de Purkinje.

Los sincitios auricular y ventricular están separados y aislados entre sí

Los métodos de esta separación son los siguientes: *las aurículas y ventrículos están separados por una barrera fibrosa que actúa como aislante,* obligando a los impulsos a entrar en los ventrículos a través del haz AV.

La transmisión de impulsos a través del músculo cardíaco viaja a una velocidad de 0,3 a 0,5 m/s

Como las fibras de Purkinje se encuentran inmediatamente debajo del endocardio, el potencial de acción se propaga desde aquí por el resto del músculo ventricular. Desde allí, los impulsos cardíacos se desplazan en espiral, siguiendo el músculo cardíaco y, finalmente, llegan a la superficie epicárdica. El tiempo de tránsito endocardio-epicardio es de 0,03 s. La última parte del corazón en ser estimulada es la superficie epicárdica del ventrículo izquierdo en la base del corazón. El tiempo de transmisión desde las ramas iniciales del haz hasta esta superficie epicárdica es de 0,06 s aproximadamente.

Control de la excitación y la conducción en el corazón (p. 131)

El nódulo sinusal es el marcapasos normal del corazón

Las frecuencias intrínsecas de las distintas áreas del corazón se muestran en la tabla 10-2.

Tabla 10-2 Frecuencia intrínseca de descarga

Origen de la descarga	Veces/minuto
Nódulo sinusal	70-80
Nódulo auriculoventricular	40-60
Sistema de Purkinje	15-40

El nódulo sinusal es el marcapasos normal porque su frecuencia de descarga es considerablemente mayor que la de otros tejidos del sistema de conducción cardíaco. Cuando el nódulo sinusal produce una descarga, envía sus impulsos al nódulo AV y a las fibras de Purkinje y, por tanto, provoca su descarga antes de que descarguen por sí solos. Los tejidos y el nódulo sinusal se repolarizan al mismo tiempo, pero el nódulo sinusal pierde su hiperpolarización más rápidamente y vuelve a descargar, antes de que el nódulo AV y las fibras de Purkinje sufran una autoexcitación. En ocasiones, algunos tejidos cardíacos desarrollan una frecuencia rítmica más rápida que la del nódulo sinusal; es lo que se conoce como *marcapasos ectópico.* La localización más frecuente de este nuevo marcapasos es el nódulo AV o la porción penetrante del haz AV.

El bloqueo AV se produce cuando los impulsos no pueden pasar de las aurículas a los ventrículos

Durante el *bloqueo AV,* las aurículas siguen latiendo con normalidad, pero el marcapasos ventricular se encuentra en el sistema de Purkinje, que normalmente descarga a una frecuencia de 15 a 40

latidos/min. Después de un bloqueo súbito, el sistema de Purkinje no emite sus impulsos rítmicos durante 5-30 s, porque ha sido superado por el ritmo sinusal. Por tanto, durante ese tiempo los ventrículos no pueden contraerse y la persona puede desvanecerse por la ausencia de flujo sanguíneo cerebral. Esta situación se denomina *síndrome de Stokes-Adams.*

Los nervios simpáticos y parasimpáticos controlan el ritmo cardíaco y la conducción de impulsos por los nervios cardíacos (p. 132)

La estimulación parasimpática (vagal) ralentiza el ritmo y la conducción cardíacos

La estimulación de los nervios parasimpáticos cardíacos libera el neurotransmisor *acetilcolina* desde las terminaciones nerviosas vagales. La acetilcolina causa los siguientes efectos:

- La frecuencia de descarga del nódulo sinusal disminuye.
- La excitabilidad de las fibras entre el músculo auricular y el nódulo AV disminuye.

La frecuencia cardíaca disminuye a la mitad de lo normal con una estimulación vagal leve o moderada, pero una estimulación intensa podría detener temporalmente el latido cardíaco, dando lugar a la ausencia de impulsos que atraviesan los ventrículos. En esas condiciones, las fibras de Purkinje desarrollan su propio ritmo de 15-40 latidos/min. Este fenómeno se denomina *escape ventricular.*

Los mecanismos de los efectos vagales en la frecuencia cardíaca son los siguientes:

1. La acetilcolina aumenta la permeabilidad del nódulo sinusal y las fibras de la unión AV al potasio, lo que provoca la *hiperpolarización* de esos tejidos y los hace menos excitables.

2. El potencial de membrana de las fibras del nódulo sinusal disminuye de –55 a –60 mV hasta –65 a –75 mV.

Debido al gran potencial negativo existente, el ritmo normal ascendente del potencial de membrana, que se debe a la pérdida de sodio en esos tejidos, requiere más tiempo para alcanzar el umbral de autoexcitación.

La estimulación simpática aumenta el ritmo y la conducción del corazón

La estimulación de los nervios simpáticos hacia el corazón tiene los tres efectos básicos siguientes:

- Aumento de la frecuencia de descarga del nódulo sinusal.
- Aumento de la velocidad de conducción del impulso cardíaco en todas las partes del corazón.
- La fuerza de la contracción aumenta en el músculo auricular y ventricular.

La estimulación simpática libera la *noradrenalina* en las terminaciones nerviosas simpáticas, lo que estimula los receptores adrenérgicos. Los mecanismos de los efectos de la noradrenalina en el corazón no están claros, pero parecen implicar dos efectos básicos. En primer lugar, la noradrenalina parece aumentar la permeabilidad de las fibras del músculo cardíaco al sodio y al calcio, con lo que aumenta el potencial de membrana en reposo y hace que el corazón sea más excitable; por tanto, la frecuencia cardíaca aumenta. En segundo lugar, la mayor permeabilidad al calcio aumenta la fuerza de contracción del músculo cardíaco.

Capítulo 11: Fundamentos de electrocardiografía

Cuando el impulso cardíaco atraviesa el corazón, la corriente eléctrica también se propaga desde el corazón hacia los tejidos adyacentes que lo rodean y una pequeña parte de la corriente se propaga hacia la superficie corporal. Si se colocan electrodos en la piel, en lados opuestos del corazón, se pueden registrar los potenciales eléctricos que se generan por la corriente; el registro se conoce como *electrocardiograma (ECG).*

El ECG normal (v. fig. 9-1) contiene los siguientes elementos:

- Una *onda P* producida por los potenciales eléctricos que se generan cuando se despolarizan las aurículas antes del comienzo de la contracción auricular.
- Un *complejo QRS* formado por los potenciales que se generan cuando se despolarizan los ventrículos antes de su contracción.
- Una *onda T* producida por los potenciales que se generan cuando los ventrículos se recuperan del estado de despolarización.

La contracción auricular y ventricular está relacionada con las ondas del ECG

En la figura 9-1 puede verse la relación entre el ECG y la contracción auricular y ventricular, con las siguientes características:

- La onda P precede inmediatamente a la contracción auricular.
- El complejo QRS precede inmediatamente a la contracción ventricular.

- Los ventrículos siguen contraídos unos milisegundos después del final de la onda T de repolarización.
- Las aurículas siguen contraídas hasta que son repolarizadas, pero en el electrocardiograma normalmente no puede verse la onda de repolarización auricular porque queda oculta por el complejo QRS.
- El intervalo P-Q o P-R del ECG tiene un valor normal de 0,16 s entre la primera detección de la onda P y el comienzo del complejo QRS, y representa el tiempo entre el inicio de la contracción auricular y el inicio de la contracción ventricular.
- El intervalo Q-T tiene un valor normal de 0,35 s, que es el tiempo transcurrido desde el comienzo de la onda Q y el final de la onda T, aproximadamente el tiempo que dura la contracción ventricular.
- La frecuencia cardíaca se puede determinar con el recíproco del intervalo de tiempo entre dos latidos cardíacos sucesivos o la inversa del intervalo R-R (tiempo transcurrido entre dos ondas R sucesivas).

Durante el proceso de despolarización, la corriente eléctrica media fluye desde la base hacia la punta del corazón

El corazón se encuentra suspendido en un medio altamente conductor, y cuando una porción de los ventrículos se despolariza, la corriente eléctrica fluye desde esta zona hacia la zona polarizada. La primera zona que se despolariza es el tabique ventricular, y la corriente fluye con rapidez desde aquí hacia otras superficies endocárdicas del ventrículo. Después, la corriente fluye desde las superficies interiores electronegativas hacia las superficies exteriores electropositivas, con la corriente media fluyendo desde la base del corazón hacia la punta, siguiendo un patrón elíptico. Durante la despolarización, un electrodo situado cerca de la base del corazón será electronegativo, y otro situado cerca de la punta será electropositivo.

Derivaciones electrocardiográficas (p. 138)

Las derivaciones bipolares de las extremidades permiten obtener un ECG a partir del registro de los electrodos en dos extremidades. Hay tres derivaciones bipolares estándar en las extremidades

- Para registrar la derivación I, el terminal negativo del electrocardiógrafo está conectado al brazo derecho y el terminal positivo, al brazo izquierdo. Durante el ciclo de despolarización, el punto en el que el brazo derecho se conecta con el tórax es electronegativo respecto al punto en el que se conecta el brazo, y el electrocardiógrafo registra una señal positiva cuando se usa esta derivación.
- Para registrar la derivación II de las extremidades, el terminal negativo del electrocardiógrafo se conecta al brazo derecho y el terminal positivo a la pierna izquierda. Durante la mayor parte del ciclo de despolarización, cuando el brazo derecho es negativo respecto a la pierna izquierda, el electrocardiógrafo registra una señal positiva.
- Para registrar la derivación III de las extremidades, el terminal negativo del electrocardiógrafo se conecta al brazo izquierdo y el terminal positivo a la pierna izquierda. Durante la mayor parte del ciclo de despolarización, el electrocardiógrafo registra una señal positiva cuando el brazo izquierdo es negativo respecto a la pierna izquierda.

Según la ley de Einthoven, el potencial eléctrico de la derivación de una extremidad es igual a la suma de potenciales de las otras dos derivaciones

Se deben observar los signos positivos y negativos de las diferentes derivaciones cuando se aplique la ley de Einthoven. Esta ley establece que si los ECG se registran simultáneamente con las tres derivaciones de las extremidades, la suma de los potenciales registrados en las derivaciones I y III será igual al potencial en la derivación II.

Potencial derivación I + Potencial derivación III = Potencial derivación II

El siguiente ejemplo ilustra la ley de Einthoven. Como se muestra en la figura 11-6 de *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica,* 14.ª edición, el brazo derecho es –0,2 mV con respecto al potencial medio del cuerpo, el brazo izquierdo es +0,3 mV y la pierna izquierda es +1,0 mV. Cuando se observan los instrumentos de medida de la figura, puede apreciarse que la derivación I registra un potencial positivo de +0,5 mV, que es la diferencia entre –0,2 mV en el brazo derecho y +0,3 mV en el brazo izquierdo. De manera similar, la derivación III tiene un potencial de +0,7 mV, y la derivación II registra un potencial positivo de +1,2 mV debido a que se trata de diferencias de potencial instantáneas entre los pares respectivos de extremidades.

El empleo de los datos mencionados revela que la suma de los voltajes de las derivaciones I y III es igual al voltaje en la derivación II; es decir, 0,5 más 0,7 es igual a 1,2. En términos matemáticos, este principio, denominado ley de Einthoven, se cumple en cualquier instante dado siempre que se registren los tres electrocardiogramas bipolares «estándar».

Las derivaciones torácicas (precordiales) pueden usarse para detectar las anomalías eléctricas leves de los ventrículos

Las derivaciones torácicas *(precordiales),* denominadas V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 y V_6, se conectan al terminal positivo del electrocardiógrafo y el *electrodo indiferente* o electrodo negativo se conecta simultáneamente

al brazo izquierdo, la pierna izquierda y el brazo derecho. Los registros del QRS de las derivaciones V_1 y V_2, que se colocan sobre el corazón cerca de su base, normalmente son negativos, mientras que son positivos los procedentes de las derivaciones V_4, V_5 y V_6, que se colocan más cerca de la punta. Como esas derivaciones registran el potencial eléctrico producido inmediatamente por debajo del electrodo, se pueden detectar pequeños cambios en el potencial eléctrico del músculo cardíaco, como el generado por un infarto de miocardio.

Las derivaciones ampliadas de las extremidades también se usan para registrar ECG

Otro sistema de derivaciones que se utiliza mucho es el de derivaciones ampliadas de las extremidades. En este tipo de registro, dos de las extremidades se conectan mediante resistencias eléctricas al terminal negativo del electrocardiógrafo y la tercera extremidad, al terminal positivo. Cuando el terminal positivo está en el brazo derecho, la derivación se conoce como derivación aVR; cuando el terminal positivo está en el brazo izquierdo, es la derivación aVL; y cuando está en la pierna izquierda (o en el pie), es la derivación aVF.

Capítulo 12: Interpretación electrocardiográfica de las anomalías del músculo cardíaco y el flujo sanguíneo coronario: el análisis vectorial

---

Cualquier alteración del patrón de la transmisión puede producir potenciales eléctricos anómalos alrededor del corazón y, en consecuencia, modificar la forma de las ondas electrocardiográficas. Por esta razón la mayoría de las alteraciones graves del músculo cardíaco se pueden diagnosticar analizando el patrón obtenido.

Análisis vectorial de electrocardiogramas (p. 143)

Los vectores pueden usarse para representar potenciales eléctricos

En el análisis vectorial de los potenciales eléctricos se aplican varios principios:

- La corriente en el corazón fluye desde la zona de despolarización a las zonas polarizadas, y el potencial eléctrico generado se puede representar por un vector cuya *punta de flecha indica la dirección positiva.* La despolarización comienza siempre en el origen del vector.
- La longitud del vector es *proporcional al voltaje del potencial.*
- El potencial generado en cualquier momento puede representarse mediante un *vector medio instantáneo.*
- Las tres derivaciones bipolares y las tres unipolares estándar de las extremidades se describen en el capítulo 11. Cada derivación es un par de electrodos conectados al cuerpo en lados opuestos del corazón, y la dirección del electrodo negativo al positivo recibe el nombre de *eje* de la derivación. Los ejes de estas derivaciones se muestran en la figura 12-1.
- Cuando un vector es horizontal y señala hacia el lado izquierdo del sujeto, el eje se define como 0°.
- La escala de los vectores rota en sentido horario desde ese punto de 0° de referencia.
- *El eje de la derivación I es 0°* porque los electrodos se encuentran en dirección horizontal en cada uno de los brazos.
- *El eje de la derivación II es de +60°* porque el brazo derecho se conecta con el torso en la esquina superior derecha y la

pierna izquierda se conecta con el torso en la esquina inferior izquierda.

- Cuando el vector que representa el flujo medio directo de corriente en el corazón es perpendicular al eje de una de las derivaciones bipolares de las extremidades, el voltaje registrado en el ECG en esta derivación es muy bajo.
- Cuando el vector tiene aproximadamente la misma dirección que el eje de una de las derivaciones bipolares de las extremidades, casi todo el voltaje se registra en esta derivación.

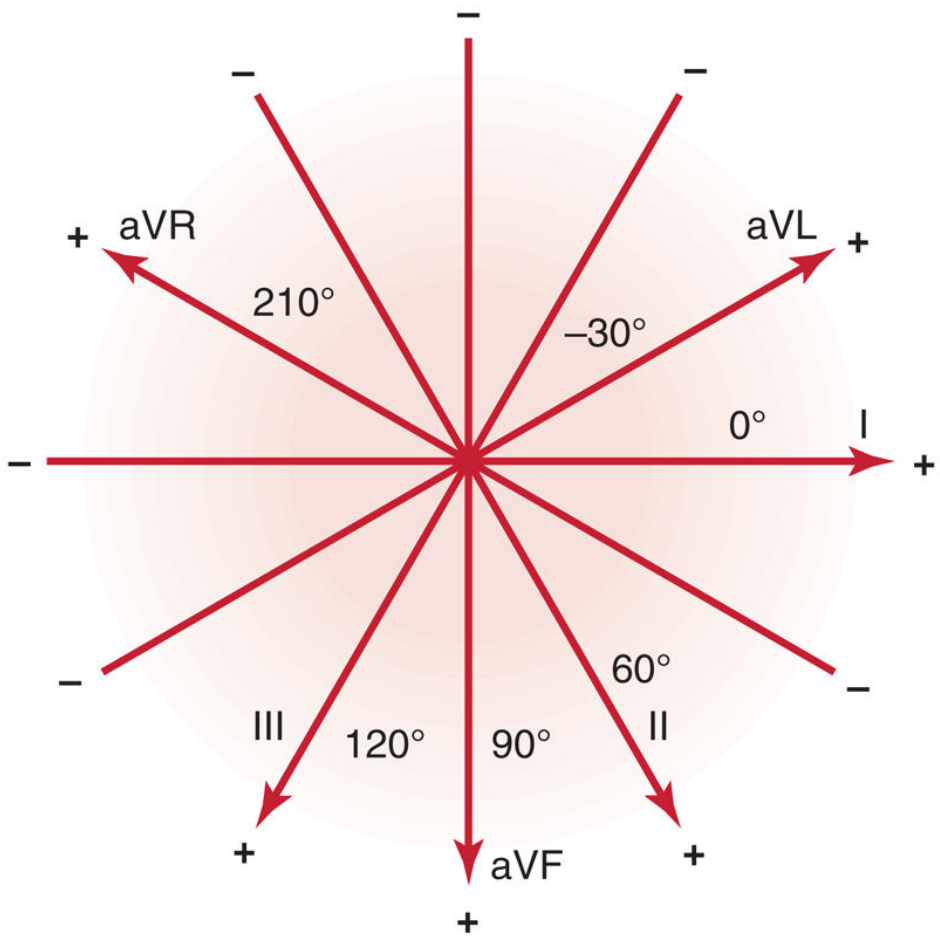


FIGURA 12-1 Ejes para las derivaciones unipolares y bipolares estándar. *I-III,* derivaciones; *aVF,* terminal positivo en la pierna o pie izquierdos; *aVL,* terminal positivo en el brazo izquierdo; *aVR,* terminal positivo en el brazo derecho.

El ECG normal representa los vectores que se producen durante los cambios del potencial eléctrico en el ciclo cardíaco.

- *La onda P representa la despolarización de las aurículas* que comienza en el nodo sinusal y se propaga en todas las direcciones, si bien el vector medio señala hacia el nódulo auriculoventricular (AV).
- *El complejo QRS representa la despolarización ventricular* que comienza en el tabique ventricular y sigue hacia la punta del

corazón, con una dirección media de 59°.

- *La onda T representa la repolarización ventricular* que comienza normalmente cerca del vértice del corazón y sigue hacia la base. Como el músculo cardíaco del vértice es electropositivo cuando se repolariza y el de la base aún es electronegativo, el vector de la onda T tiene una dirección similar a la del complejo QRS.

Varios factores desplazan el eje eléctrico medio de los ventrículos hacia la izquierda (en sentido antihorario).

- *Cambios en la posición del corazón,* por ejemplo durante la espiración, o cuando una persona se *agacha* y el contenido abdominal comprime el diafragma hacia arriba.
- *Acumulación de grasa abdominal,* que también comprime hacia arriba el corazón.
- *Hipertrofia del ventrículo izquierdo,* que se debe a hipertensión, estenosis valvular aórtica o insuficiencia valvular aórtica.

La desviación del eje izquierdo puede estar causada por la hipertensión, con el resultado de hipertrofia ventricular izquierda. En personas con esta afección, la masa del ventrículo izquierdo aumenta, y de este modo también se incrementa la carga eléctrica total en este lado del corazón. El extremo positivo del vector del ECG apuntará así hacia el aumento de carga. En la figura 12-12 de *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica,* 14.ª edición, pueden observarse los vectores de las derivaciones I y III trazados en esta figura y la línea vertical discontinua desde los extremos de esos vectores. El vector resultante se traza desde el origen a la intersección de las dos líneas discontinuas, y representa el eje eléctrico medio en esta situación.

Varios factores desplazan el eje eléctrico medio de los ventrículos hacia la derecha (en sentido horario).

- *Inspiración.*
- *Bipedestación.*
- *Grasa abdominal escasa,* lo que permite que el corazón rote en sentido horario comparado con un sujeto normal.
- *Hipertrofia ventricular derecha.*

Situaciones que provocan voltajes anormales del complejo QRS (p. 150)

La hipertrofia del corazón aumenta el voltaje del complejo QRS

El ECG se considera de «alto voltaje» cuando la suma de los voltajes de las ondas QRS de las tres derivaciones estándar de las extremidades es superior a 4 mV. La determinación se realiza sumando los valores absolutos de cada voltaje. La causa más frecuente de estos complejos QRS de alto voltaje es la hipertrofia ventricular derecha o izquierda.

Situaciones que disminuyen el voltaje del complejo QRS.

- *Corazones con infartos de miocardio antiguos* tienen una menor masa muscular cardíaca. En esta situación también disminuyen la onda de conducción a través del corazón y la cantidad de músculo cardíaco que se despolariza cada vez. Por tanto, el voltaje del QRS disminuye y el complejo QRS se prolonga.
- *Enfermedades infiltrativas del corazón, como la amiloidosis cardíaca,* pueden conducir a depósito de proteínas anómalas en el músculo cardíaco, lo que reduce los voltajes electrocardiográficos a pesar del aumento en la masa del corazón.
- *Afecciones de las estructuras que rodean el corazón que evitan el potencial eléctrico cardíaco.* El *líquido en el pericardio* y el *derrame pleural* conducen la corriente alrededor del corazón e impiden que el voltaje alcance la superficie corporal. El *enfisema pulmonar* también disminuye la conducción del

potencial cardíaco, porque el exceso de volumen del aire en los pulmones aísla el corazón.

Situaciones que provocan alteraciones del complejo QRS

- La causa más frecuente de un complejo QRS extendido es la *prolongación de la conducción* a través de los ventrículos, una situación que se da en los corazones hipertrofiados y dilatados, y aumenta la duración de las ondas QRS en 0,02-0,05 s.
- El *bloqueo de los impulsos en el sistema de Purkinje* prolonga el complejo QRS porque la duración de la despolarización ventricular izquierda aumenta en uno o ambos ventrículos.

Corriente de lesión (p. 152)

Muchas alteraciones hacen que una parte del corazón siga *despolarizada todo el tiempo,* y la corriente que fluye desde la zona despolarizada a la polarizada se denomina *corriente de lesión.* Algunas anomalías que causan una corriente de lesión son las siguientes:

- *Traumatismo mecánico.*
- *Procesos infecciosos que lesionan las membranas musculares cardíacas.*
- *Isquemia coronaria* debida a enfermedad ateroesclerótica (causa más común).

El eje de la corriente de lesión se puede determinar en el ECG

Una porción del corazón que ha sufrido una lesión emite una corriente de lesión y el único momento en que el corazón vuelve al potencial cero es al final del complejo QRS, cuando todo el corazón está despolarizado (v. fig. 9-1). El eje de la corriente de lesión se determina de la siguiente forma:

1. En primer lugar, *se determina el punto J,* que es el punto de potencial cero al final del complejo QRS.
2. *Se determina el nivel del segmento T-P* con respecto al punto J en las tres derivaciones estándar.
3. *Se trazan los voltajes en las coordenadas de las tres derivaciones* para determinar el eje de la corriente de lesión, y el extremo negativo del vector se origina en la zona *lesionada* de los ventrículos.

La localización de los infartos de miocardio agudos se puede diagnosticar con el ECG

La corriente de lesión también es útil para determinar si el infarto se produce en un lugar específico del corazón. Un potencial de lesión negativo en una de las derivaciones precordiales indica que este electrodo es una zona de potencial negativo intenso, y que la corriente de lesión se origina en la pared anterior de los ventrículos. Por el contrario, un segmento T-P positivo con respecto al punto J indica la existencia de un infarto en la pared ventricular posterior.

Anomalías de la onda T (p. 156)

Normalmente, el vértice del ventrículo se repolariza antes que la base, y la onda T resultante tiene un eje eléctrico medio similar al del complejo QRS. El eje eléctrico de la onda T se altera en varias situaciones:

- *Durante el bloqueo de rama, uno de los ventrículos se despolariza antes que el otro.* El primer ventrículo que se despolariza es también el primero que se repolariza, lo que provoca la desviación del eje de la onda T. Por tanto, un bloqueo de rama provoca la desviación del eje de la onda T hacia la derecha.
- Durante el acortamiento de la despolarización de la base del corazón, la base se repolariza antes que el vértice y *la onda T se invierte.* La causa más frecuente de acortamiento de la despolarización es la *isquemia leve* del músculo cardíaco en la base de los ventrículos.

Capítulo 13: Arritmias cardíacas y su interpretación electrocardiográfica

Es frecuente que la disfunción cardíaca no se deba a una anomalía muscular, sino a alteraciones del ritmo cardíaco. Las arritmias cardíacas se deben a: 1) el ritmo anormal del nódulo sinusal; 2) el desplazamiento de la función marcapasos desde el nódulo sinusal a otras partes del corazón; 3) el bloqueo de la transmisión del impulso en el corazón; 4) las vías anormales de transmisión en el corazón, y 5) la generación espontánea de impulsos anormales desde cualquier punto del corazón.

Ritmos sinusales anormales (p. 157)

La estimulación del marcapasos cardíaco provoca taquicardia

El incremento de la frecuencia cardíaca, o *taquicardia,* se define habitualmente como una frecuencia mayor de 100 latidos/min. Las causas de la taquicardia iniciada en el nódulo sinusal son las siguientes:

- *Aumento de la temperatura corporal.*
- *Estimulación simpática del corazón,* que se produce después de la pérdida de sangre o deshidratación con descenso de la presión arterial y aumento de la estimulación simpática a través de los mecanismos barorreceptores. En estos casos, la frecuencia cardíaca puede aumentar hasta 150 o 180 latidos/min.
- *Hipertiroidismo.*
- *Dolor o ansiedad.*
- *Estimulantes* como nicotina o cafeína, o drogas como cocaína o anfetaminas.

La estimulación vagal del corazón disminuye la frecuencia cardíaca

Una frecuencia cardíaca lenta, normalmente menor de 60 latidos/min, se denomina *bradicardia.* La estimulación del nervio vago disminuye la frecuencia cardíaca porque se libera el transmisor parasimpático acetilcolina, que disminuye el potencial de membrana en el nódulo sinusal. En el *síndrome del seno carotídeo,* un proceso ateroesclerótico aumenta la sensibilidad de los barorreceptores en la pared arterial. Por tanto, el aumento de la presión externa en el cuello hace que la placa ateroesclerótica del seno carotídeo estimule los barorreceptores, lo que, a su vez, puede estimular el nervio vago y causar bradicardia.

Ritmos cardíacos anormales por bloqueo de la conducción del impulso (p. 158)

En casos raros, el impulso del nódulo sinoauricular está bloqueado antes de entrar en el músculo auricular, una situación que se conoce como *bloqueo sinoauricular.* La onda P puede quedar oculta bajo el complejo QRS y los ventrículos captan un ritmo que normalmente se origina en el nódulo auriculoventricular (AV). La frecuencia cardíaca esperada con el nódulo AV como marcapasos debería situarse entre 40 y 60 latidos/min.

El bloqueo AV inhibe o bloquea los impulsos que se originan en el nódulo sinoauricular

Las siguientes situaciones causan bloqueo AV:

- *Isquemia del nódulo AV o del haz AV,* que se produce durante la isquemia coronaria si la región de la isquemia comprende el nódulo o el haz AV.
- *Compresión del haz AV,* que se puede deber a un tejido cicatricial o a porciones calcificadas del corazón.
- *Inflamación del nódulo o haz AV,* por ejemplo durante una miocarditis, difteria o fiebre reumática.
- *Estimulación vagal intensa del corazón.*
- *Medicamentos como la digital o los β-bloqueantes.*

Pueden producirse los siguientes tipos de bloqueo AV:

- *Bloqueo de primer grado.* El *intervalo P-R (o P-Q) aumenta* desde el valor normal de 0,16 s a más de 0,20 s en un corazón que late con una frecuencia normal.
- *Bloqueo de segundo grado.* Si la conducción a través de la unión AV se frena lo suficiente para que *el intervalo P-R aumente*

hasta 0,25-0,45 s, solo una porción del impulso llegará al ventrículo. Por tanto, las aurículas laten más deprisa que los ventrículos, en los que se producen «latidos fallidos».

- En un bloqueo AV de segundo grado de Mobitz tipo I (también llamado de Wenckebach) existe una prolongación progresiva del intervalo PR hasta que desciende el latido ventricular, seguido por el reinicio del intervalo PR.
- En un bloqueo AV de segundo grado de Mobitz tipo II existe un número fijo de ondas P no conducidas para cada complejo QRS. A diferencia del bloqueo de segundo grado de tipo I, que suele ser benigno, el de tipo II a menudo requiere la implantación de un marcapasos para prevenir síncopes o una parada cardíaca.
- *Bloqueo de tercer grado.* Se trata de un *bloqueo completo de la unión AV* con disociación completa de las ondas P y los complejos QRS. Por tanto, los ventrículos «escapan» de la influencia del marcapasos sinoauricular. En este trastorno no se producen latidos fallidos, aunque se aprecia un ritmo lento de escape ventricular. Un caso en el que el bloqueo AV aparece y desaparece es el *síndrome de Stokes-Adams*.

Extrasístoles (p. 160)

La mayoría de las contracciones prematuras *(extrasístoles)* son consecuencia de los *focos ectópicos* que generan impulsos cardíacos anormales. Las causas de los focos ectópicos son las siguientes:

- *Isquemia local*.
- *Inflamación del músculo cardíaco* como consecuencia de la presión producida por una placa calcificada.
- *Irritación tóxica del nódulo AV, sistema de Purkinje o miocardio* por fármacos, drogas o estimulantes como la nicotina y la cafeína.

Los focos ectópicos provocan contracciones prematuras que se originan en las aurículas, la unión AV o los ventrículos

Las consecuencias de las contracciones prematuras son las siguientes:

- *Contracciones auriculares prematuras.* El intervalo P-R disminuye en una magnitud que depende de la distancia del origen del foco ectópico a la unión AV. La contracción auricular prematura provoca latidos ventriculares prematuros que pueden causar *vacíos de pulso* si los ventrículos no tienen tiempo suficiente para el llenado con sangre.
- *Contracciones prematuras en el nódulo AV o el haz AV.* La onda P falta con frecuencia en el electrocardiograma porque está superpuesta al complejo QRS.
- *Contracciones ventriculares prematuras.* Los focos ectópicos se originan en el ventrículo y el complejo QRS se prolonga porque los impulsos deben atravesar el músculo cardíaco, que conduce con una frecuencia mucho menor que el sistema de Purkinje. El voltaje del complejo QRS aumenta

porque un lado del corazón se despolariza más que el otro, aumentando mucho el potencial eléctrico entre el músculo despolarizado y polarizado. Por lo tanto, las CVP suelen mostrar complejos QRS anchos de alto voltaje.

Taquicardia paroxística (p. 162)

La causa de la taquicardia paroxística parece deberse a vías de reentrada que redefinen la autorreexcitación repetida en zonas locales. El ritmo rápido de esa zona hace que se convierta en el nuevo marcapasos del corazón. La *taquicardia paroxística* significa que la frecuencia cardíaca aumenta en ráfagas rápidas y después de unos segundos, minutos u horas, vuelve a la normalidad. El tratamiento consiste en administrar fármacos que disminuyan la permeabilidad al sodio o al potasio en el músculo cardíaco, inhibiendo así la descarga rítmica rápida de la zona irritable.

Se producen dos tipos básicos de taquicardia paroxística:

- *Taquicardia auricular.* Cuando el origen de la taquicardia está en la aurícula, pero no cerca del nódulo sinoauricular, aparece una onda P invertida por la despolarización auricular en dirección contraria a la normal. Cuando el ritmo anormal se origina en el nódulo AV, las ondas P se ocultan o invierten, una situación que se denomina *taquicardia supraventricular.*
- *Taquicardia ventricular.* Este tipo de taquicardia no se produce normalmente, a menos que haya una isquemia significativa en los ventrículos. Esta anomalía a menudo inicia una fibrilación letal.

Fibrilación ventricular (p. 163)

La *fibrilación ventricular* es la más grave de todas las arritmias cardíacas. Se produce cuando un impulso estimula primero una porción de los músculos ventriculares, después otra y, finalmente, se estimula a sí mismo. Esta estimulación hace que muchas porciones de los ventrículos se contraigan al mismo tiempo, mientras que otras se relajan. Los impulsos recorren el músculo cardíaco, un fenómeno que se denomina *movimiento circular.*

Movimiento circular

El movimiento circular es la base de la fibrilación ventricular. Cuando un impulso recorre el ventrículo normal, termina porque todo el músculo ventricular se encuentra en estado refractario. Sin embargo, hay tres situaciones en las que el impulso puede continuar alrededor del corazón y comenzar el movimiento circular:

- *Prolongación de la distancia de la vía ventricular.* En el momento en que los impulsos vuelven al músculo que se había estimulado originalmente, ya no estará en período refractario y el impulso volverá a recorrer la misma vía. Esta situación es especialmente probable en corazones dilatados, en caso de valvulopatías o en otras afecciones con vías de conducción largas.
- *Descenso de la velocidad de conducción.* En el momento en que un impulso más lento recorra el corazón, el músculo ya no estará refractario a un nuevo impulso y se estimula de nuevo. Así sucede a menudo en el sistema de Purkinje durante la isquemia del músculo cardíaco o cuando la concentración de potasio en sangre es alta.
- *Acortamiento del período refractario en los músculos.* En esta situación, la estimulación se repite porque el impulso recorre

el corazón una y otra vez después de administrar adrenalina o de estimulación eléctrica repetitiva.

La *desfibrilación* del corazón hace que todo el ventrículo se torne refractario. Clínicamente, el corazón puede desfibrilarse aplicando una corriente directa de alto voltaje a través del tórax, colocando los electrodos grandes a los dos lados del corazón.

Fibrilación auricular (p. 166)

Al estar las aurículas y ventrículos aislados entre sí, la fibrilación ventricular se puede producir sin fibrilación auricular, y viceversa. Las causas de la fibrilación auricular son las mismas que las de la fibrilación ventricular. Entre las más frecuentes se incluyen el aumento de tamaño de la aurícula izquierda por lesiones de la válvula mitral o elevación crónica de las presiones ventriculares izquierdas debido a un control deficiente de la presión arterial. Las aurículas no bombean si están fibrilando, y la eficiencia del bombeo ventricular disminuye de un 20 a un 30%. Una persona puede vivir durante años con fibrilación auricular, aunque tendrá insuficiencia cardíaca.

El *aleteo auricular* es diferente de la fibrilación auricular, porque se trata de una única onda grande siempre en una dirección, una y otra vez alrededor de las aurículas. Estas se contraen entre 250 y 300 veces por minuto; la fuerza de la contracción es débil porque un lado está contrayéndose mientras el otro está relajándose.

Tanto la fibrilación auricular como el aleteo auricular pueden provocar estasis sanguínea en las aurículas (especialmente, en el apéndice auricular izquierdo), debido al deterioro de la función contráctil auricular. Es posible que se formen coágulos sanguíneos en las aurículas con embolia en el encéfalo, lo que derivaría en isquemia o ictus. Por tanto, para reducir el riesgo de embolia los pacientes con estas arritmias son tratados a menudo con anticoagulantes.

Unidad IV: La circulación

Capítulo 14: Visión general de la circulación: presión, flujo y resistencia

Capítulo 15: Distensibilidad vascular y funciones de los sistemas arterial y venoso

Capítulo 16: Microcirculación y sistema linfático: intercambio de líquido capilar, líquido intersticial y flujo linfático

Capítulo 17: Control local y humoral del flujo sanguíneo por los tejidos

Capítulo 18: Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la presión arterial

Capítulo 19: Función dominante de los riñones en el control a largo plazo de la presión arterial y en la hipertensión: el sistema integrado de regulación de la presión arterial

Capítulo 20: Gasto cardíaco, retorno venoso y su regulación

Capítulo 21: Flujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco durante el ejercicio; la circulación coronaria y la cardiopatía isquémica

Capítulo 22: Insuficiencia cardíaca

Capítulo 23: Válvulas y tonos cardíacos; cardiopatías valvulares y congénitas

Capítulo 24: Shock circulatorio y su tratamiento

Capítulo 14: Visión general de la circulación: presión, flujo y resistencia

La función de la circulación consiste en atender las necesidades de los tejidos transportando nutrientes hacia ellos y retirando sus productos de desecho, transportando las hormonas de una parte del organismo a otra y, en general, manteniendo condiciones de homeostasis en los líquidos tisulares del organismo para lograr la supervivencia y la funcionalidad óptima de las células.

Características físicas de la circulación (p. 171)

La circulación está dividida en *circulación pulmonar,* que irriga los pulmones, y *circulación sistémica* (también llamada *circulación periférica*), que irriga los tejidos del resto del cuerpo. Los componentes funcionales de la circulación son los siguientes:

- Las *arterias,* que transportan la sangre con una *presión alta* hacia los tejidos, tienen unas paredes vasculares fuertes y unos flujos sanguíneos con una velocidad alta.
- Las *arteriolas,* que son las últimas ramas pequeñas del sistema arterial y actúan como *conductos de control* a través de los cuales se libera la sangre en los capilares. Tienen paredes musculares fuertes que pueden contraerse o dilatarse, con lo que pueden alterar mucho el flujo sanguíneo en cada lecho tisular en respuesta a sus necesidades.
- Los *capilares,* que realizan el intercambio de líquidos, nutrientes, productos de desecho del metabolismo y otras sustancias entre la sangre y el líquido intersticial. Sus paredes son muy finas y muy permeables a moléculas pequeñas.
- Las *vénulas,* que recogen la sangre de los capilares y después se reúnen gradualmente, formando venas de tamaño progresivamente mayor.
- Las *venas,* que funcionan como conductos para el transporte de la sangre que vuelve desde las vénulas al corazón; sirven también como reserva de sangre. Sus paredes son finas, con baja presión y flujo sanguíneo rápido.

La circulación es un circuito completo

La contracción del lado izquierdo del corazón impulsa la sangre hacia la circulación sistémica a través de la aorta, que se vacía en

otras arterias más pequeñas, arteriolas y, finalmente, capilares. Los vasos sanguíneos son distensibles, por lo que cada contracción del corazón distiende sus paredes, que se retraen cuando el corazón está relajado. De esta forma se mantiene el flujo continuo hacia los tejidos, incluso entre los latidos cardíacos. La sangre que abandona los tejidos entra en las vénulas y después fluye por venas de un diámetro cada vez mayor, que transportan la sangre hacia el corazón derecho.

El lado derecho del corazón bombea la sangre a través de la arteria pulmonar, pequeñas arterias, arteriolas y capilares, en los que se intercambian el oxígeno y el dióxido de carbono entre la sangre y los tejidos. Desde allí, la sangre fluye hacia las vénulas y venas grandes y se vacía en la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo, antes de ser bombeada de nuevo hacia la circulación sistémica.

Un cambio del flujo en cualquier zona del circuito altera transitoriamente el flujo en las demás zonas

Una constricción intensa de las arterias en la circulación sistémica reduce transitoriamente el gasto cardíaco total y el flujo sanguíneo hacia los pulmones en la misma medida que el flujo que atraviesa la circulación sistémica.

Además, la constricción súbita de un vaso sanguíneo debe siempre ir acompañada por la dilatación opuesta de otra parte de la circulación, ya que el volumen de sangre no puede modificarse con rapidez ni la sangre puede comprimirse. Por ejemplo, una constricción intensa de las venas en la circulación sistémica desplaza la sangre en el corazón, dilatándolo y haciendo que bombee con mayor fuerza; este es uno de los mecanismos por los que se regula el gasto cardíaco. Al prolongarse la constricción o la dilatación de una porción de la circulación, se puede modificar el volumen total de sangre gracias al intercambio con el líquido intersticial o por cambios en la excreción renal.

La mayor parte del volumen de sangre está contenida en las venas de la circulación sistémica

En torno al 84% de todo el volumen de sangre del organismo se encuentra en la circulación sistémica, repartido el 64% en las venas, el 13% en las arterias y el 7% en las arteriolas y capilares sistémicos. El corazón contiene el 7% de la sangre y los vasos pulmonares, el 9%.

La velocidad del flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la superficie transversal vascular

Como debe pasar aproximadamente el mismo volumen de flujo sanguíneo a través de cada segmento de la circulación, los vasos con una mayor superficie transversal, como los capilares, tienen una velocidad de flujo más lenta. En la tabla siguiente se muestran las superficies totales transversales aproximadas de los vasos sistémicos en una persona promedio.

Vaso	**Superficie transversal (cm^2)**
Aorta	2,5
Pequeñas arterias	20
Arteriolas	40
Capilares	2.500
Vénulas	250
Pequeñas venas	80
Venas cavas	8

Por tanto, en condiciones de reposo, la velocidad del flujo sanguíneo en los capilares solo es de 1/1.000 veces la velocidad del flujo en la aorta.

Las presiones varían en las distintas partes de la circulación

Como la acción de bombeo es pulsátil, la presión arterial aórtica aumenta hasta su punto máximo (la *presión sistólica*) durante la sístole y desciende hasta su punto más bajo (la *presión diastólica*) al final de la diástole. En el adulto sano, la presión sistólica es aproximadamente de 120 mmHg y la presión diastólica es de 80 mmHg. Este resultado se escribe normalmente como 120/80 mmHg.

La diferencia entre la presión sistólica y la presión diastólica se conoce como *presión de pulso* (120 – 80 = 40 mmHg). A medida que el flujo sanguíneo atraviesa la circulación sistémica, la presión arterial se reduce progresivamente hasta aproximadamente 0 mmHg en el momento en que llega al final de las venas cavas en la aurícula derecha del corazón.

La presión en los capilares sistémicos varía desde 35 mmHg, cerca del extremo arteriolar, hasta tan solo 10 mmHg cerca de los extremos venosos, pero la presión capilar funcional media es de 17 mmHg. En algunos capilares, como los capilares glomerulares de los riñones, la presión es mucho más elevada, con un promedio de aproximadamente 60 mmHg.

Las presiones en la circulación pulmonar son mucho menores que en la circulación sistémica

La presión en las arterias pulmonares también es pulsátil, pero la presión sistólica es de aproximadamente 25 mmHg y la presión diastólica es de 8 mmHg, con una presión media en la arteria pulmonar de solo 16 mmHg. La presión media en el capilar pulmonar es de solo 8 mmHg, si bien el flujo sanguíneo total que atraviesa los pulmones es el mismo que en la circulación sistémica, debido a la menor resistencia vascular de los vasos sanguíneos pulmonares.

Principios básicos de la función circulatoria (p. 173)

Aunque los detalles de la función circulatoria son complejos, hay tres principios básicos que subyacen en todas las funciones del sistema:

- *El flujo sanguíneo hacia la mayoría de los tejidos del organismo se controla en función de las necesidades del tejido.* Cuando los tejidos son activos, necesitan un flujo sanguíneo mucho mayor que en reposo, en ocasiones hasta 20 veces más flujo sanguíneo. La microvasculatura de cada tejido vigila continuamente las necesidades de su territorio y controla el flujo sanguíneo local con precisión hasta el nivel requerido para la actividad tisular. El control nervioso y hormonal de la circulación también colabora en el control del flujo sanguíneo tisular.
- *El gasto cardíaco es la suma de todos los flujos tisulares locales.* Cuando el flujo sanguíneo atraviesa un tejido, inmediatamente vuelve al corazón a través de las venas. El corazón responde automáticamente a este aumento del flujo aferente de sangre bombeándolo inmediatamente hacia las arterias. Así, el corazón responde a las necesidades de los tejidos, si bien a menudo necesita ayuda de la estimulación nerviosa para bombear las cantidades necesarias de flujo sanguíneo.
- *La regulación de la presión arterial es generalmente independiente del control del flujo sanguíneo local o del control del gasto cardíaco*. El sistema circulatorio está dotado de un extenso sistema de control de la presión arterial. Si la presión cae por debajo del nivel normal, una descarga de reflejos nerviosos provoca una serie de cambios circulatorios que elevan la presión de nuevo hasta la normalidad. Así, aumentan la fuerza de bomba del corazón, provocan la contracción de los grandes reservorios

venosos para aportar más sangre al corazón y provocan una constricción generalizada de la mayoría de las arteriolas a través del organismo. En períodos más prolongados, los riñones también desempeñan un papel importante segregando hormonas que controlan la presión y regulando el volumen de sangre.

Interrelaciones entre la presión, el flujo y la resistencia (p. 173)

El flujo sanguíneo que atraviesa un vaso sanguíneo está determinado por el gradiente de presión y la resistencia vascular

El flujo a través del vaso se puede calcular con la fórmula $F = \Delta P/R$, donde F es flujo sanguíneo, ΔP es la diferencia de presión entre los dos extremos del vaso y R es la resistencia. Obsérvese que es la *diferencia de presión* entre los dos extremos del vaso, y no su presión absoluta, la que determina la velocidad del flujo. Por ejemplo, si la presión de ambos extremos de un vaso es de 100 mmHg, es decir, sin diferencias entre ellos, no habrá flujo, aunque la presión sea alta.

Debido a la gran importancia que tiene la relación entre presión, flujo y resistencia, el lector deberá familiarizarse con las demás formas algebraicas de esta relación: $\Delta P = F \times R$ y $R = \Delta P/F$. La presión arterial se expresa normalmente en milímetros de mercurio (mmHg), el flujo sanguíneo en milímetros por minuto (ml/min) y la resistencia vascular en milímetros de mercurio por mililitro y minuto (mmHg/ml por minuto). En la circulación pulmonar, el gradiente de presión es mucho menor que en la circulación sistémica, mientras que el flujo sanguíneo es el mismo que en aquella. *Por tanto, la resistencia vascular pulmonar total es mucho menor que la resistencia vascular sistémica.*

El diámetro de un vaso tiene un gran efecto en la resistencia al flujo sanguíneo: ley de Poiseuille

Según la *ley de Poiseuille,* la resistencia vascular es directamente proporcional a la viscosidad de la sangre y la longitud del vaso sanguíneo, e inversamente proporcional al radio del vaso elevado a la cuarta potencia:

$$\text{Resistencia} \propto \frac{(\text{constante} \times \text{viscosidad} \times \text{longitud})}{\text{radio}^4}$$

El descenso del radio de un vaso sanguíneo aumenta muchísimo la resistencia vascular

Al ser la resistencia vascular inversamente proporcional a *la cuarta potencia* del radio, incluso los cambios mínimos del radio provocan cambios muy grandes en la resistencia. Por ejemplo, si el radio de un vaso sanguíneo aumenta de uno a dos (dos veces lo normal), la resistencia disminuye a 1/16 de lo normal ($1/2^4$) y el flujo aumenta hasta 16 veces lo normal si el gradiente de presión se mantiene sin cambios. Por tanto, los pequeños vasos de la circulación ofrecen la máxima cantidad de resistencia, mientras que los vasos grandes ofrecen escasa resistencia al flujo sanguíneo.

En un sistema de vasos sanguíneos en paralelo, como en la circulación sistémica, en la que cada órgano está irrigado por una arteria que se divide en múltiples vasos, la resistencia total se puede expresar como:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \ldots \frac{1}{R_n}$$

donde R_1, R_2 y R_n son las resistencias de cada uno de los lechos vasculares en la circulación. La resistencia total es menor que la resistencia de cualquiera de los lechos vasculares individuales.

Para un grupo de vasos organizados en serie, como sucede en un tejido en el que el flujo sanguíneo atraviesa las arterias, arteriolas, capilares y venas, la resistencia total es la suma de las resistencias individuales:

$$R_{total} = R_1 + R_2 + \ldots R_n$$

donde R_1, R_2 y R_n son las resistencias de los distintos vasos sanguíneos situados en serie en esos tejidos.

La *conductancia* es una medición de la facilidad con la que el flujo sanguíneo atraviesa el vaso, y es el recíproco de la resistencia.

Conductancia = 1/resistencia

Los aumentos del hematocrito y de la viscosidad elevan la resistencia vascular y disminuyen el flujo sanguíneo

Cuanto mayor sea la viscosidad, menor es el flujo de sangre en un vaso si todos los demás factores se mantienen constantes. La viscosidad normal de la sangre es tres veces mayor que la viscosidad del agua. El principal factor que hace que sea tan viscosa es que contiene un número importante de eritrocitos suspendidos, cada uno de los cuales ejerce un arrastre por fricción sobre las células adyacentes y contra las paredes de los vasos sanguíneos.

La proporción de la sangre que corresponde a las células, o *hematocrito,* normalmente es de 40, lo que significa que el 40% del volumen sanguíneo está formado por células y el resto es plasma. Cuanto mayor sea el porcentaje de células en la sangre, es decir, cuanto mayor sea el hematocrito, mayor es la viscosidad de la sangre y, por tanto, mayor es la resistencia al flujo sanguíneo.

La «autorregulación» atenúa el efecto de la presión arterial en el flujo sanguíneo tisular

En muchos tejidos, el efecto de la presión arterial sobre el flujo sanguíneo suele ser bastante mayor de lo que cabría esperar después de lo que acabamos de comentar. La razón de este efecto es que el incremento de la presión arterial normalmente inicia incrementos compensadores de la resistencia vascular en pocos segundos mediante la activación de los mecanismos locales de control que se comentan en el capítulo 17. Por el contrario, con la reducción de la presión arterial, la resistencia vascular se reduce con rapidez en la mayoría de los tejidos y el flujo sanguíneo se mantiene relativamente constante. La capacidad de cada tejido de ajustar su resistencia

vascular y mantener el flujo sanguíneo normal durante los cambios de presión arterial entre aproximadamente 70 y 175 mmHg se denomina *autorregulación del flujo sanguíneo.*

Los cambios en el flujo sanguíneo tisular raras veces duran más de unas horas, incluso cuando aumenta la presión arterial o se mantienen niveles aumentados de vasoconstrictores o vasodilatadores. El motivo de la relativa constancia del flujo sanguíneo es que los mecanismos autorreguladores locales de cada tejido terminan por superar la mayoría de los efectos de los vasoconstrictores para restaurar el flujo sanguíneo a un valor apropiado para las necesidades del tejido.

Capítulo 15: Distensibilidad vascular y funciones de los sistemas arterial y venoso

Distensibilidad vascular (p. 183)

La distensibilidad de las arterias les permite acomodarse al gasto pulsátil del corazón y superar las pulsaciones de la presión, con lo que se consigue un flujo de sangre continuo y homogéneo a través de los pequeños vasos sanguíneos de los tejidos. Las venas son aún más distensibles que las arterias, lo que les permite almacenar grandes cantidades de sangre que pueden movilizarse cuando sea necesario. Como media, las venas son ocho veces más distensibles que las arterias en la circulación sistémica. En la circulación pulmonar, la distensibilidad de las venas es similar a la de la circulación sistémica, aunque las arterias pulmonares son más distensibles que las de la circulación sistémica.

La distensibilidad vascular se expresa normalmente de la siguiente forma:

$$\text{Distensibilidad vascular} = \frac{\text{aumento de volumen}}{\text{aumento de presión} \times \text{volumen original}}$$

La *compliancia vascular (capacitancia)* es la cantidad total de sangre que se puede almacenar en una porción dada de la circulación por cada mmHg. Se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Compliancia vascular} = \frac{\text{aumento de volumen}}{\text{aumento de presión}}$$

Cuanto mayor sea la compliancia del vaso, se podrá distender con mayor facilidad por la presión.

Compliancia y distensibilidad están relacionadas de la siguiente forma:

$$\text{Compliancia} = \text{distensibilidad} \times \text{volumen}$$

La compliancia de una vena sistémica es 24 veces mayor que la de su arteria correspondiente porque es 8 veces más distensible y tiene un volumen 3 veces mayor (8 × 3 = 24).

La estimulación simpática disminuye la capacitancia vascular

La estimulación simpática aumenta el tono del músculo liso en venas y arterias, provocando el desplazamiento de la sangre hacia el corazón en un importante mecanismo del cuerpo para aumentar el bombeo cardíaco. Por ejemplo, durante una hemorragia, el aumento del tono simpático de los vasos, especialmente de las venas, reduce el tamaño del vaso para que la circulación pueda seguir funcionando casi normalmente incluso cuando se haya perdido hasta el 25% del volumen sanguíneo total.

Los vasos expuestos al aumento del volumen muestran inicialmente un gran incremento de presión, pero la relajación de las tensiones de la pared del vaso permite que la presión vuelva a la normalidad

El efecto del estiramiento vascular que provoca una relajación diferida se conoce como *compliancia diferida* o *relajación por estrés*. La compliancia diferida es un mecanismo de gran valor por el cual la circulación se puede acomodar a cantidades añadidas de sangre cuando es necesario, como sucede después de una transfusión demasiado grande. La compliancia diferida en la dirección contraria permite que la circulación se ajuste a sí misma en un período de minutos u horas tras la disminución de la volemia después de una hemorragia grave.

Pulsaciones de la presión arterial (p. 184)

Una oleada de sangre llena las arterias con cada latido cardíaco. Si no fuera por la distensibilidad del sistema arterial, toda esta sangre nueva tendría que fluir a través de los tejidos solo en la sístole cardíaca, sin flujo sanguíneo durante la diástole. La combinación de la distensibilidad de las arterias y de su resistencia al flujo reduce las pulsaciones de la presión hasta que prácticamente desaparecen en el momento en que la sangre alcanza los capilares, por lo que el flujo sanguíneo tisular es esencialmente continuo.

En un adulto joven sano, la presión en el pico de cada pulso, lo que se denomina *presión sistólica,* es de 120 mmHg. En el punto más bajo de cada pulso, o *presión diastólica,* es de 80 mmHg. La diferencia entre estas dos presiones, unos 40 mmHg, se conoce como *presión de pulso*.

Los dos factores más importantes que pueden *incrementar* la presión de pulso son: 1) el *aumento del volumen sistólico* del corazón (es decir, la cantidad de sangre bombeada hacia la aorta con cada latido), y 2) el *descenso de la compliancia arterial.* La compliancia arterial disminuye cuando las arterias se endurecen con la edad *(arterioesclerosis).*

Perfiles anormales de los pulsos de presión

Algunas situaciones de la circulación también provocan *perfiles* anormales de la onda de pulso de presión, además de alterar la presión de pulso (fig. 15-1):

- En la *estenosis valvular aórtica,* la presión de pulso aórtica *disminuye* significativamente porque disminuye el flujo sanguíneo que sale por la válvula estenótica.
- En el *conducto arterioso permeable,* parte de la sangre que bombea el ventrículo izquierdo hacia la aorta fluye

inmediatamente hacia atrás a través del conducto abierto hacia la arteria pulmonar, con lo que se produce un gran descenso de la presión diastólica antes del siguiente latido cardíaco, lo que *aumenta* la presión de pulso.

- En la *insuficiencia aórtica,* esta válvula está ausente o no se cierra por completo, por lo que, después de cada latido, la sangre que se acaba de bombear hacia la aorta fluye inmediatamente hacia atrás, hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole. En consecuencia, la presión aórtica cae hasta un nivel muy bajo entre los latidos, con lo que *aumenta* la presión de pulso.

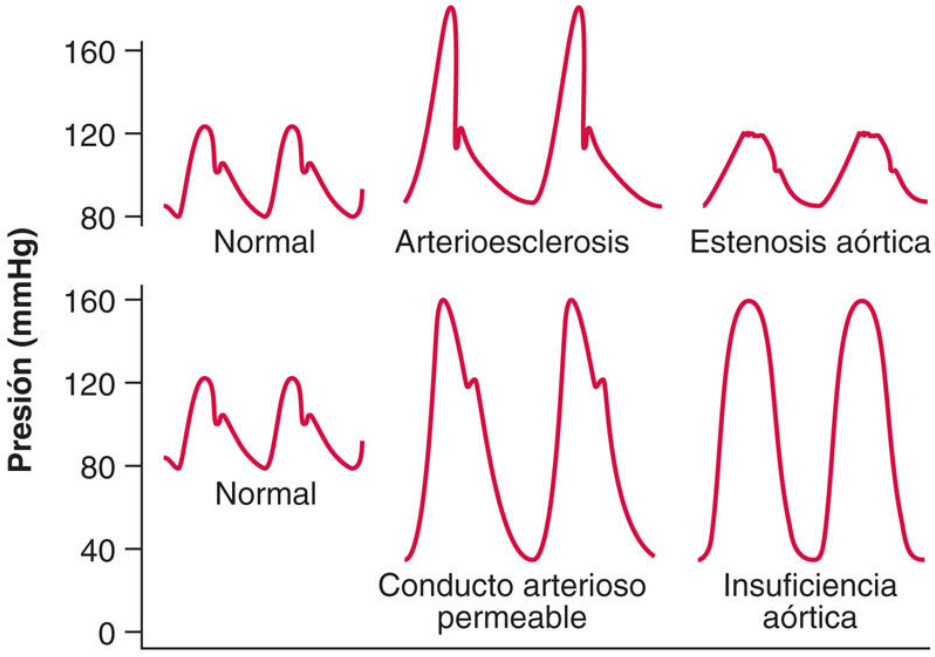


FIGURA 15-1 Perfiles del pulso de presión aórtica en la arterioesclerosis, la estenosis aórtica, el conducto arterioso permeable y la insuficiencia aórtica.

Los pulsos de presión están amortiguados en los vasos más pequeños

Las pulsaciones de la presión en la aorta disminuyen progresivamente (amortiguación) por: 1) la resistencia al

movimiento de la sangre en los vasos, y 2) su compliancia. La resistencia amortigua las pulsaciones porque debe haber una pequeña cantidad del flujo sanguíneo anterógrado en el frente de la onda de pulso para distender el siguiente segmento del vaso; cuanto mayor sea la resistencia, más difícil es que suceda este flujo directo. La compliancia amortigua las pulsaciones porque, cuanto más distensible sea el vaso, mayor cantidad de sangre se necesita para provocar el aumento de la presión. *El grado de amortiguación es casi directamente proporcional al producto de la resistencia por la compliancia.*

La presión arterial se puede medir indirectamente con los métodos de la auscultación y oscilatorio

Con el método auscultatorio, se coloca el estetoscopio sobre un vaso, como la arteria antecubital, y se infla un manguito de presión arterial en la parte alta del brazo proximal a ese vaso. Mientras el manguito comprima el brazo con una presión insuficiente para cerrar la arteria braquial, no oiremos el latido de la arteria antecubital con el estetoscopio, a pesar de que la sangre esté pulsando en la arteria. Cuando la presión sea suficientemente elevada para cerrar la arteria durante parte del ciclo de presión arterial, se oirá un sonido con cada pulsación. Estos sonidos se conocen como *ruidos de Korotkoff.*

Al determinar la presión arterial por el método de auscultación, la presión del manguito se eleva primero muy por encima de la presión sistólica. Mientras que la presión del manguito sea mayor que la presión sistólica, la arteria braquial se mantiene colapsada y no pasa sangre hacia la parte distal de la arteria durante el ciclo de presión, por lo que no se oirán ruidos de Korotkoff en la parte distal. En el momento en que la presión del manguito cae por debajo de la presión sistólica, la sangre comienza a entrar en la arteria por debajo del manguito durante el pico de presión sistólica y se comienzan a oír los *ruidos secos* en la arteria antecubital en sincronía con el latido cardíaco. En cuanto se oyen estos ruidos, la presión indicada en el manómetro conectado al manguito es igual a la presión sistólica.

A medida que la presión del manguito continúa descendiendo, irá cambiando la calidad de los ruidos de Korotkoff, haciéndose más

rítmicos y duros. Por último, cuando la presión del manguito desciende a los valores de la presión diastólica (es decir, la arteria ya no se cierra durante la diástole), los ruidos adquieren súbitamente una calidad amortiguada y después desaparecen por completo durante otros 5-10 mmHg de descenso de la presión del manguito. Cuando los ruidos de Korotkoff cambian a su calidad amortiguada, la presión del manómetro es casi igual que la presión diastólica, si bien se produce una ligera sobrestimación. La presión arterial media se calcula a partir de las presiones sistólica y diastólica medidas con el método de auscultación de la siguiente forma:

$$\text{Presión arterial media} = \tfrac{2}{3}\ \text{presión diastólica} + \tfrac{1}{3}\ \text{presión sistólica}$$

En un adulto joven promedio, la presión arterial media es de (⅔ × 80 mmHg) + (⅓ × 120 mmHg), o 93,3 mmHg.

Los dispositivos oscilométricos automatizados, como el método auscultatorio, utilizan un manguito de esfigmomanómetro, aunque con un sensor de presión electrónico para detectar las oscilaciones en la presión del manguito que tienen lugar cuando la sangre circula a través de una arteria (a menudo, la braquial). Se utilizan algoritmos electrónicos específicos para inflar y desinflar automáticamente el manguito y convertir las oscilaciones de presión en señales digitales de presión sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca. Los monitores de presión arterial oscilométricos automatizados necesitan menos pericia que la técnica auscultatoria y pueden utilizarse en el domicilio, lo que evita el efecto de «bata blanca» que eleva la presión arterial en algunos pacientes en presencia de un profesional sanitario.

Las venas y sus funciones (p. 188)

Las venas son capaces de disminuir y aumentar su tamaño, con lo cual pueden almacenar pequeñas o grandes cantidades de sangre y mantener la sangre disponible para cuando la necesite el sistema circulatorio. Las venas también pueden impulsar la sangre mediante la denominada «bomba venosa», que ayuda a regular el gasto cardíaco.

Relación con la presión en la aurícula derecha (presión venosa central) y la presión venosa periférica

Como la sangre de las venas sistémicas fluye hacia la aurícula derecha, cualquier cosa que afecte a la presión de esa cámara afectará normalmente a la presión venosa en otros lugares del cuerpo. *La presión en la aurícula derecha está determinada por la capacidad del corazón de eyectar la sangre desde dicha cámara y la tendencia de la sangre a volver desde los vasos periféricos hacia ella.*

La presión normal en la aurícula derecha es de 0 mmHg, pero puede aumentar hasta 20 o 30 mmHg en condiciones anómalas, como en la insuficiencia cardíaca grave o después de una transfusión masiva.

El aumento de la resistencia venosa puede aumentar la presión venosa periférica

Cuando las venas grandes están distendidas, ofrecen poca resistencia al flujo sanguíneo. Muchas de las venas grandes que entran en el tórax están comprimidas por los tejidos circundantes, así que están colapsadas o al menos parcialmente colapsadas hasta un estado ovoide. Por tanto, las venas grandes normalmente ofrecen una resistencia significativa al flujo sanguíneo y la presión de las venas periféricas normalmente es entre 4 y 7 mmHg más alta que la presión en la aurícula derecha. La obstrucción parcial de una vena

grande incrementa en gran medida la presión venosa periférica distal a la obstrucción.

El aumento de la presión en la aurícula derecha aumenta la presión venosa periférica

Cuando la presión en la aurícula derecha aumenta por encima de su nivel normal de 0 mmHg, la sangre comienza a volver hacia las venas grandes y las abre. Las presiones en las venas periféricas no aumentan hasta que se abran los puntos colapsados entre las venas periféricas y las grandes venas centrales, normalmente con una presión en aurícula derecha de 4-6 mmHg. Cuando la presión en la aurícula derecha aumenta aún más, como sucede en la insuficiencia cardíaca congestiva grave, provoca el incremento correspondiente de la presión venosa periférica.

La presión gravitacional afecta a la presión venosa

La presión en la superficie de cualquier masa de agua que esté expuesta al aire es igual a la presión atmosférica, pero aumenta 1 mmHg por cada 13,6 mmHg de distancia por debajo de la superficie. Esta presión es consecuencia del peso del agua y, por tanto, se denomina *presión gravitacional hidrostática.*

La presión gravitacional hidrostática también se produce en el aparato vascular del ser humano por el peso de la sangre en las venas. Cuando una persona está en bipedestación absolutamente quieta, la presión en los pies es de unos +90 mmHg, debido al peso hidrostático de la sangre en las venas entre el corazón y los pies.

Las válvulas venosas y el «bombeo venoso» influyen en la presión venosa

Si no hubiera válvulas en las venas, el efecto de la presión gravitacional haría que la presión venosa de los pies fuera siempre de +90 mmHg en un adulto en bipedestación. No obstante, cada vez que se mueven las piernas, se tensan los músculos y se comprimen

las venas de los músculos y de los territorios adyacentes, lo que empuja la sangre fuera de ese territorio venoso.

Las válvulas de las venas están distribuidas de tal forma que la dirección del flujo sanguíneo venoso solo puede ir hacia el corazón. En consecuencia, cada vez que una persona mueve las piernas o tensa los músculos, se empuja una determinada cantidad de sangre venosa hacia el corazón y se reduce la presión de las venas. Este sistema de bombeo se conoce como *bomba venosa* (o *bomba muscular*) y mantiene la presión venosa de los pies en torno a los 25 mmHg en un adulto que camina.

Si una persona se mantuviera en una bipedestación perfecta, la bomba venosa no funcionaría y la presión venosa de las piernas aumentaría hasta su valor gravitacional máximo de 90 mmHg. Si las válvulas del sistema venoso se vuelven incompetentes o incluso llegan a destruirse, la efectividad de la bomba venosa también disminuye. Cuando esto sucede, la presión ya elevada de las venas de las piernas aumenta aún más el tamaño de las venas y destruye completamente la función de todas las válvulas. Al destruirse por completo la función de las válvulas se desarrollan *venas varicosas*, y las presiones venosa y capilar serán muy altas, lo que provocará la pérdida de líquidos desde los capilares, con edema de las piernas por la bipedestación.

Las venas actúan como reservorios de sangre

Más del 60% de la sangre del sistema circulatorio suele encontrarse en las venas. Por este motivo, y porque las venas son tan distensibles, se dice que el sistema venoso actúa como un reservorio sanguíneo en la circulación. Por ejemplo, cuando la sangre sale del organismo y la presión arterial comienza a caer, se activan los nervios simpáticos hacia las venas, provocando su constricción y acaparando gran parte del efecto provocado en el sistema circulatorio por la pérdida de sangre.

Algunas porciones del sistema circulatorio son tan distensibles que resultan especialmente importantes como reservorios sanguíneos, como: 1) el *bazo*, cuyo tamaño a veces disminuye tanto

como para liberar hasta 100 ml de sangre hacia otras áreas de la circulación; 2) el *hígado,* cuyos senos liberan varios cientos de mililitros de sangre hacia el resto de la circulación; 3) las *venas abdominales grandes,* que contribuyen hasta con 300 ml, y 4) los *plexos venosos situados bajo la piel,* que pueden contribuir también con varios cientos de mililitros.

Capítulo 16: Microcirculación y sistema linfático: intercambio de líquido capilar, líquido intersticial y flujo linfático

La principal función del sistema microcirculatorio (el transporte de nutrientes hacia los tejidos y la eliminación de los restos celulares) tiene lugar en los capilares. Los capilares cuentan únicamente con una capa sencilla de células endoteliales altamente permeables, lo que permite un rápido intercambio de nutrientes y de productos celulares de desecho entre los tejidos y la sangre circulante. Aproximadamente 10.000 millones de capilares, con una superficie total de 500 a 700 m^2 (aproximadamente la octava parte del tamaño de un campo de fútbol), proporcionan esta función.

Estructura de la microcirculación y del sistema capilar (p. 193)

La sangre entra en los capilares a través de una arteriola y sale a través de una vénula

La sangre de las arteriolas entra en una serie de *metaarteriolas* que tienen estructuras a mitad de camino entre las estructuras de las arteriolas y las de los capilares (fig. 16-1). Las arteriolas son vasos muy musculares y desempeñan un importante papel en el control del flujo sanguíneo hacia los tejidos. Las metaarteriolas no tienen una capa muscular lisa continua, sino fibras musculares lisas que rodean el vaso en puntos intermitentes, denominados *esfínteres precapilares.* La contracción del músculo en dichos esfínteres puede abrir y cerrar la entrada al capilar.

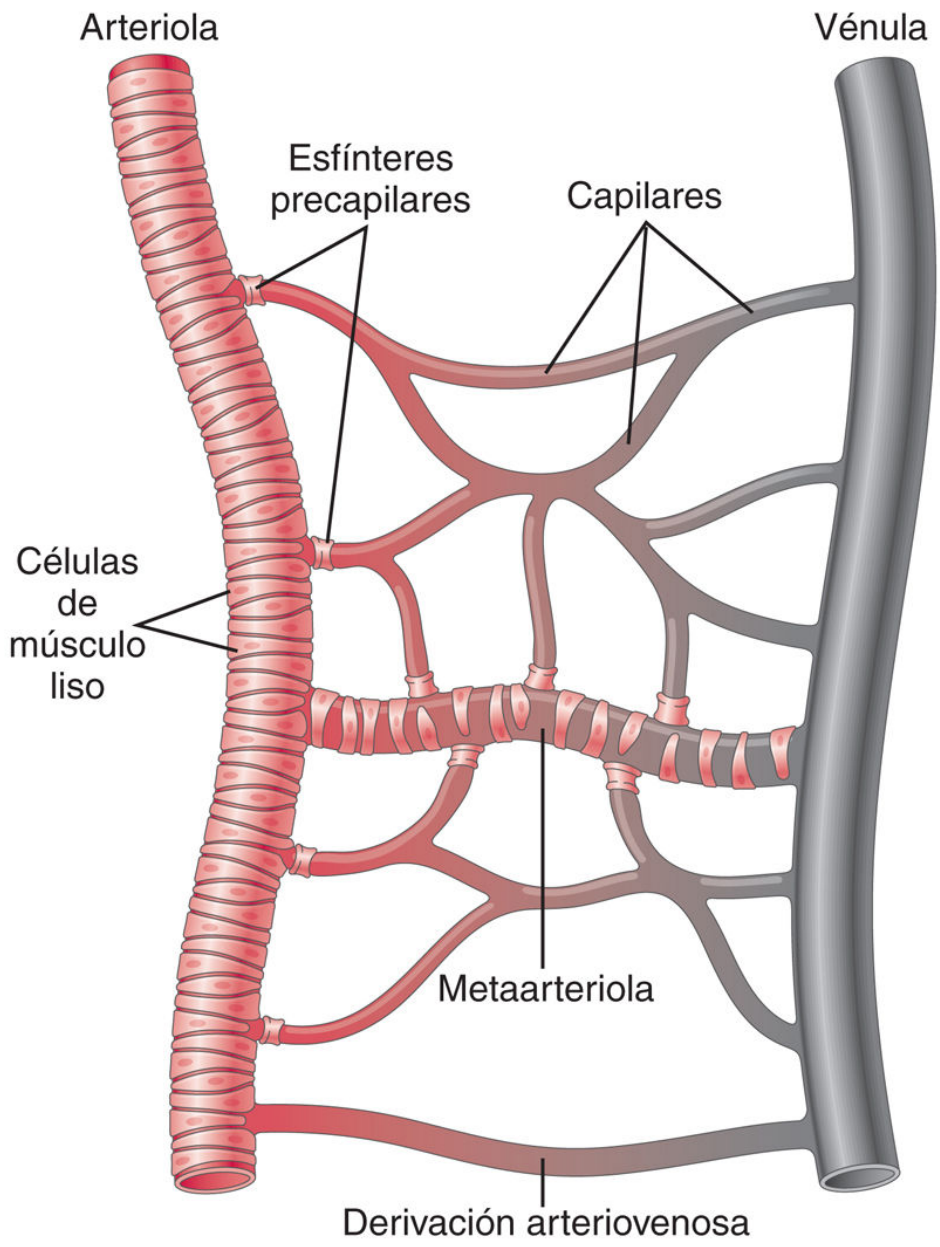


FIGURA 16-1 Componentes de la microcirculación.

Esta distribución de la microcirculación no se encuentra en todas las partes del cuerpo, aunque algunas distribuciones similares sirven al mismo objetivo. Las metaarteriolas y las arteriolas están en íntimo contacto con los tejidos a los que irrigan, por lo que las alteraciones locales, como los cambios en la concentración de nutrientes o en los productos residuales del metabolismo, pueden tener un efecto directo sobre los vasos para controlar el flujo sanguíneo local.

Las finas paredes capilares son muy permeables a la mayoría de los solutos, excepto las proteínas, del plasma

Los capilares son también muy porosos, con varios millones de hendiduras, o *poros,* entre las células que forman sus paredes en cada centímetro cuadrado de superficie capilar. Dada la elevada permeabilidad de los capilares para la mayoría de los solutos y dada su gran superficie, a medida que el flujo sanguíneo los atraviesa, una gran cantidad de sustancias disueltas se difunde en ambas direcciones a través de esos poros. De esta forma, casi todas las sustancias disueltas en el plasma, excepto las proteínas plasmáticas, se mezclan continuamente con el líquido intersticial.

Los flujos sanguíneos atraviesan los capilares de forma intermitente, un fenómeno denominado «vasomovilidad»

En muchos tejidos, el flujo sanguíneo que atraviesa los capilares no es continuo; todo lo contrario, aparece y desaparece cada pocos segundos. La causa de esta intermitencia es la contracción intermitente de las *metaarteriolas* y los *esfínteres precapilares,* que depende principalmente de la concentración de *oxígeno* y los *productos de desecho del metabolismo tisular.* Cuando se reducen las concentraciones de oxígeno en un tejido (p. ej., por el aumento de su utilización), los períodos intermitentes del flujo sanguíneo capilar se activan más a menudo y duran más, con lo que se permite que la sangre capilar transporte mayores cantidades de oxígeno y otros nutrientes hacia los tejidos.

Intercambio de agua, nutrientes y otras sustancias entre la sangre y el líquido intersticial (p. 195)

La difusión es el medio más importante por el cual se transfieren las sustancias entre el plasma y el líquido intersticial

A medida que el flujo sanguíneo atraviesa los capilares, un número enorme de moléculas de agua y partículas disueltas entra y sale a través de la pared capilar, permitiendo la mezcla continua entre el líquido intersticial y el plasma. Las sustancias liposolubles, como el oxígeno y el dióxido de carbono, difunden directamente a través de las membranas celulares sin tener que atravesar los poros. Las sustancias hidrosolubles, como la glucosa y los electrólitos, se difunden a través de los poros intercelulares en la membrana capilar. La velocidad de difusión de la mayoría de los solutos es tan grande que las células alejadas hasta 50 μm de los capilares reciben cantidades adecuadas de nutrientes.

Los principales factores que afectan a la velocidad de difusión a través de las paredes capilares son los siguientes:

1. *El tamaño del poro en el capilar.* En la mayoría de los capilares, el poro mide 6-7 nm. Los poros de algunas membranas capilares, como en los sinusoides hepáticos, son mucho mayores y, por tanto, más permeables a las sustancias disueltas en el plasma.
2. *El tamaño molecular de la sustancia que se difunde.* El agua y la mayoría de los electrólitos, como el sodio y el cloruro, tienen un tamaño molecular menor que el tamaño del poro, lo que permite su rápida difusión a través de la pared capilar. Sin embargo, las proteínas plasmáticas tienen un tamaño

molecular que es algo mayor que los poros, lo que restringe su difusión.

3. *La diferencia de concentración de la sustancia entre los dos lados de la membrana.* Cuanto mayor sea la diferencia entre las concentraciones de una sustancia a ambos lados de la membrana capilar, mayor será la velocidad de difusión en una dirección a través de la membrana. Normalmente, la concentración del oxígeno en sangre es mayor que en el líquido intersticial, lo que facilita que grandes cantidades de oxígeno se desplacen desde la sangre hacia los tejidos. Al contrario, las concentraciones de los productos de desecho del metabolismo son mayores en los tejidos que en la sangre, lo que hace que se desplacen hacia ella y sean transportados lejos de los tejidos.

Intersticio y líquido intersticial (p. 196)

Aproximadamente, una sexta parte del volumen total del organismo consiste en espacios entre las células, que colectivamente se conocen como *intersticio.* El líquido de estos espacios es el *líquido intersticial.* El intersticio contiene dos tipos principales de estructuras sólidas: 1) *haces de fibras de colágeno,* y 2) *filamentos de proteoglucano.* El colágeno proporciona la mayor parte de la fuerza tensional de los tejidos, mientras que los filamentos de proteoglucano, compuestos principalmente por *ácido hialurónico,* son muy finos y forman una esterilla de filamentos reticulares que se describen como un «borde en cepillo».

El «gel» en el intersticio contiene filamentos de proteoglucano y líquido atrapado

El líquido intersticial deriva por filtración y por difusión de los capilares, y tiene casi la misma consistencia que el plasma, excepto por la menor concentración de proteínas. El líquido intersticial queda atrapado principalmente en diminutos espacios entre los filamentos de proteoglucanos y adquiere las características de un *gel.*

Debido al gran número de filamentos de proteoglucano, es difícil que el líquido fluya fácilmente a través de este gel tisular. Por el contrario, el líquido se *difunde* principalmente a través del gel. Esta difusión tiene lugar con una velocidad equivalente al 95-99% de la velocidad en el líquido libre.

La cantidad de líquido «libre» en el intersticio es menor del 1% del líquido total de la mayoría de los tejidos

Aunque la mayor parte del líquido del intersticio está atrapado en el gel del tejido, también hay pequeñas cantidades de *líquido «libre».* Cuando se desarrolla *edema,* estos pequeños bolsillos de líquido libre se pueden expandir muchísimo.

La filtración de líquidos a través de los capilares está determinada por las presiones hidrostática y coloidosmótica y por el coeficiente de filtración capilar (p. 197)

Aunque el intercambio de nutrientes, oxígeno y productos de desecho del metabolismo a través de los capilares tiene lugar por difusión en su práctica totalidad, la distribución del líquido a través de los capilares está determinada por otro proceso: el *flujo en masa* o la *ultrafiltración* de plasma sin proteínas. Las paredes de los capilares son muy permeables al agua y a la mayoría de los solutos del plasma, excepto a las proteínas plasmáticas. Por tanto, las diferencias de presión hidrostática que cruzan la pared capilar empujan el plasma sin proteínas (ultrafiltrado) a través de la pared capilar en el intersticio. Por el contrario, la presión osmótica causada por las proteínas plasmáticas (o *presión coloidosmótica*) tiende a producir el movimiento del líquido por ósmosis desde los espacios intersticiales hacia la sangre. Las presiones hidrostática y coloidosmótica en el líquido intersticial también influyen en la filtración del líquido a través de la pared capilar.

La tasa de producción de ultrafiltración capilar depende de la diferencia en las presiones hidrostática y coloidosmótica del capilar y el líquido intersticial. Estas fuerzas se denominan *fuerzas de Starling* en honor de Ernest Starling, el fisiólogo que describió por primera vez su significado funcional.

Cuatro fuerzas determinan la filtración del líquido a través de la membrana capilar

Las siguientes cuatro fuerzas principales determinan el movimiento del líquido a través de los capilares:

- La *presión hidrostática capilar* (P_c), que tiende a forzar la salida del líquido a través de la membrana capilar.
- La *presión del líquido intersticial* (P_{if}), que tiende a forzar la entrada del líquido a través de la membrana capilar cuando la P_{if} es positiva, pero fuerza la salida cuando la P_{if} es negativa.
- La *presión coloidosmótica del plasma* en el capilar (Πp), que tiende a provocar ósmosis de líquido hacia el interior a través de la membrana capilar.
- La *presión coloidosmótica del líquido intersticial* (Π_{if}), que tiende a provocar la ósmosis del líquido hacia el exterior a través de la membrana capilar.

La presión neta de filtración a través del capilar depende del equilibrio entre esas fuerzas, así como del *coeficiente de filtración capilar* (K_f), de la siguiente forma:

$$\text{Filtración} = K_f \times \left(P_c - P_{if} - \Pi_p + \Pi_{if}\right)$$

Presión hidrostática capilar «funcional»

Cuando la sangre fluye a través de muchos capilares, la presión media es de 30-40 mmHg en los extremos arteriales y de 10-15 mmHg en los extremos venosos, o de aproximadamente 25 mmHg en la zona media. Cuando los capilares están cerrados, la presión en los capilares distales al cierre es aproximadamente igual a la presión en los extremos venosos de los capilares (10 mmHg). Al obtener el promedio en un período de tiempo, incluidos los períodos de apertura y cierre de los capilares, la *presión capilar media funcional* es más cercana a la presión en los extremos venosos de los capilares que la presión en los extremos arteriolares. Aunque la presión capilar funcional tiene un valor cercano a 17 mmHg en muchos tejidos, como el músculo esquelético, en algunos, como en los

riñones, la presión hidrostática capilar puede ascender hasta 60 o 65 mmHg (v. capítulo 27).

Presión hidrostática del líquido intersticial negativa (subatmosférica) en el tejido subcutáneo laxo

La medición de la presión hidrostática en el líquido intersticial ha dado valores medios de –3 mmHg en el tejido subcutáneo laxo. Una de las razones principales para esta presión negativa es el sistema de bombeo linfático (que se comenta más adelante). Cuando un líquido entra en los capilares linfáticos, cualquier movimiento del tejido impulsa el líquido hacia delante a través del sistema linfático y vuelve finalmente a la circulación. De esta forma, el líquido libre que se acumula en el tejido es bombeado fuera del tejido como consecuencia del movimiento. Esta acción de bombeo de los capilares linfáticos parece explicar la ligera presión negativa intermitente que se produce en los tejidos en reposo.

En tejidos rodeados por cápsulas (vainas fibrosas), como el cerebro, los riñones y el músculo esquelético, las presiones hidrostáticas en el líquido intersticial son positivas

Por ejemplo, la presión hidrostática en el líquido intersticial media es de +4 a +16 mmHg. En los riñones, es de +6 mmHg.

La presión coloidosmótica plasmática promedio es de 28 mmHg

Las proteínas son las únicas sustancias disueltas en el plasma que no atraviesan la membrana capilar con facilidad. Esas sustancias ejercen una presión osmótica que se conoce como *presión coloidosmótica.* La concentración normal de las proteínas plasmáticas es de 7,3 g/dl. Unos 19 mmHg de la presión coloidosmótica se deben a las proteínas disueltas, pero otros 9 mmHg se deben a los cationes de carga positiva, principalmente iones sodio, que se unen a las proteínas plasmáticas de carga negativa. Es el denominado *efecto de*

equilibrio de Donnan, que hace que la presión coloidosmótica en el plasma sea un 50% mayor que la producida por las proteínas solas.

Las proteínas plasmáticas son principalmente una mezcla de albúmina, globulinas y fibrinógeno. El 80% de la presión coloidosmótica total del plasma es consecuencia de la albúmina, el 20% de las globulinas y solo una pequeña cantidad se debe al fibrinógeno.

La presión coloidosmótica en el líquido intersticial promedio es de unos 8 mmHg

Aunque el tamaño del poro capilar habitual es menor que los tamaños de las moléculas de proteínas plasmáticas, no es así en todos los poros; por tanto, se pierden pequeñas cantidades a través de los poros hacia los espacios intersticiales. La concentración media de proteínas en el líquido intersticial es el 40% de la plasmática, o unos 3 g/dl, con una presión coloidosmótica de 8 mmHg. En algunos tejidos, como el hígado, la presión coloidosmótica en el líquido intersticial es mayor debido a que los capilares son mucho más permeables a las proteínas plasmáticas.

Resumen del intercambio de volumen de líquido a través de la membrana capilar

La presión capilar media en los extremos arteriolares de los capilares es de 15 a 25 mmHg mayor que los extremos venosos. Debido a esta diferencia, el líquido se filtra desde los capilares en los extremos arteriolares y se reabsorbe de nuevo hacia los capilares en sus extremos venosos. Una pequeña cantidad de líquido fluye atravesando los tejidos desde los extremos arteriolares de los capilares hacia los extremos venosos.

Sin embargo, normalmente existe un estado cercano al equilibrio entre la cantidad de líquido que se filtra saliendo en los extremos arteriolares de los capilares y la cantidad de líquido que vuelve a la circulación mediante la absorción en los extremos venosos de los capilares. Existe un ligero desequilibrio, y se filtra una pequeña cantidad de líquido mayor que la que se reabsorbe. Este líquido

vuelve finalmente a la circulación a través del sistema linfático. La tabla 16-1 muestra las fuerzas *medias* existentes en el lecho capilar e ilustra los principios de este equilibrio. Las presiones de los capilares arteriales y venosos de la tabla 16-1 se han promediado para calcular la presión capilar funcional media, que es de 17,3 mmHg.

Tabla 16-1 Equilibrio de fuerzas a través de los capilares

Fuerza	**mmHg**
Fuerzas medias que tienden a desplazar el líquido hacia fuera	
Presión hidrostática capilar media	17,3
Presión hidrostática negativa del líquido intersticial	3,0
Presión coloidosmótica del líquido intersticial	8,0
Fuerza total de salida	28,3
Fuerza media que tiende a desplazar el líquido hacia dentro	
Presión coloidosmótica del plasma	28,0
Fuerza total de entrada	28,0
Suma de fuerzas medias	
De salida	28,3
De entrada	–28,0
Fuerza neta de salida	0,3

Este ligero desequilibrio de fuerzas, 0,3 mmHg, provoca una filtración de líquido algo mayor que la reabsorción de líquido hacia los espacios intersticiales.

La tasa de filtración capilar también está determinada por el coeficiente de filtración capilar (K_f)

El coeficiente de filtración en un tejido promedio es de 0,01 ml/min de líquido por milímetro de mercurio por 100 g de tejido. Para todo el organismo, el coeficiente de filtración capilar es de 6,67 ml/min de líquido por mmHg. Por tanto, la tasa neta de filtración capilar corporal total se expresa de la siguiente forma:

$$\text{Filtración neta} = K_f \times \text{presión de filtración neta} = 6{,}67 \times 0{,}3 = 2 \text{ ml/min}$$

Debido a las diferencias extremas en las permeabilidades y en las superficies de los sistemas en diferentes tejidos, el coeficiente de filtración capilar varía en más de 100 veces entre ellos. Por ejemplo, el coeficiente de filtración capilar en los riñones es de 4,2 ml/min por mmHg por 100 g de riñón, un valor casi 400 veces mayor que el K_f de muchos otros tejidos. Evidentemente, se consigue una alta tasa de filtración en los capilares glomerulares del riñón.

Un desequilibrio anómalo de las presiones en el capilar puede provocar edema

Si la presión hidrostática capilar media aumenta por encima de 17 mmHg, aumenta también la fuerza neta que tiende a causar la filtración de líquido en los espacios tisulares. Es decir, un aumento de 20 mmHg de la presión capilar media provoca un incremento de la presión de filtración de 0,3 mmHg a 20,3 mmHg, con lo que se consigue una filtración neta hasta 68 veces mayor que la que ocurre normalmente en los espacios intersticiales. Para prevenir la acumulación del exceso de líquido en estos espacios, se requiere 68 veces más flujo de líquido normal en el sistema linfático, una cantidad muy superior a la que pueden eliminar los vasos linfáticos. En consecuencia, los grandes incrementos de presión capilar pueden producir acumulación de líquido en los espacios intersticiales, una alteración que se conoce como *edema*.

De igual modo, el *descenso de la presión coloidosmótica plasmática* aumenta la fuerza neta de filtración y, por tanto, la tasa de filtración neta de líquido hacia los tejidos.

Sistema linfático (p. 201)

El sistema linfático transporta el líquido desde los espacios intersticiales hacia la sangre. Es más, los vasos linfáticos también transportan las proteínas y las macropartículas de los espacios tisulares, ya que ninguna de ellas podrá ser eliminada por absorción directamente hacia los capilares sanguíneos.

Casi todos los tejidos del organismo tienen vasos linfáticos. La mayor parte de la linfa de la mitad inferior del organismo fluye hacia el *conducto torácico* y se vacía en el sistema venoso en la unión de la vena yugular interna con la vena subclavia izquierdas. La linfa de la mitad izquierda de la cabeza, el brazo izquierdo y algunos territorios del tórax entra en el conducto torácico antes de que se vacíe en las venas. La linfa del lado derecho del cuello y la cabeza, el brazo derecho y algunos territorios del tórax derecho entra en el *conducto torácico derecho,* que se vacía en el sistema venoso en la unión de la vena subclavia y la vena yugular interna derechas.

La linfa deriva del líquido intersticial

Como la linfa fluye inicialmente desde los tejidos, tiene casi la misma composición que el líquido intersticial. La concentración de proteínas en el líquido intersticial de muchos tejidos alcanza un promedio de 2 g/dl, pero en otros, como el hígado, tiene una concentración de proteínas hasta de 6 g/dl.

Además de transportar líquidos y proteínas desde el espacio intersticial hacia la circulación, el sistema linfático también es una de las vías principales de absorción de los nutrientes del aparato digestivo, como se ve en el capítulo 66. Por ejemplo, después de una comida rica en grasas, el conducto torácico contiene entre un 1 y un 2% de grasa.

La velocidad del flujo linfático depende de la presión hidrostática en el líquido intersticial y de la bomba

linfática

La tasa total de flujo linfático es de aproximadamente 120 ml/h, o 2-3 l al día. Sin embargo, esta tasa de formación puede cambiar de forma espectacular en determinadas situaciones patológicas relacionadas con una filtración excesiva de líquido desde los capilares hacia el intersticio.

- *El aumento de la presión hidrostática en el líquido intersticial incrementa el flujo linfático.* Con presiones hidrostáticas normales en el líquido intersticial por debajo de la presión atmosférica, el flujo linfático es muy bajo en tejidos laxos como la piel. A medida que la presión aumenta ligeramente por encima de 0 mmHg, el flujo linfático aumenta en más de 20 veces. Cuando la presión intersticial alcanza +1 o +2 mmHg, se mantiene en este valor porque el aumento de la presión no solo aumenta la entrada de líquido en los capilares linfáticos, sino que también comprime los linfáticos más grandes, impidiendo así el flujo linfático.
- *La bomba linfática aumenta el flujo linfático*. Hay válvulas en todos los vasos linfáticos. Además, cada segmento del vaso linfático entre válvulas sucesivas funciona como una bomba automática independiente. Es decir, incluso el llenado más pequeño de un segmento provoca su contracción, con lo que el líquido se bombea a través de la válvula siguiente hacia el siguiente segmento linfático, que se llena de esta manera hasta que también se contrae unos segundos más tarde, y el proceso continúa en todo el vaso linfático hasta que el líquido se vacía finalmente. Esta acción de bombeo impulsa la linfa hacia delante hasta llegar a la circulación. Además del bombeo que causa una contracción intrínseca de los vasos, hay factores externos que también comprimen los vasos linfáticos. Por ejemplo, la contracción de los músculos esqueléticos circundantes o el movimiento de cada parte del cuerpo aumentan el bombeo linfático. En determinadas

circunstancias, por ejemplo durante el ejercicio, la bomba linfática aumenta el flujo sanguíneo entre 10 y 30 veces.

El sistema linfático proporciona un «mecanismo de rebosamiento» que devuelve a la circulación el exceso de líquido y proteínas que entra en los espacios tisulares

Cuando el sistema linfático fracasa, como sucede en caso de bloqueo de un vaso linfático mayor, las proteínas y el líquido se acumulan en el intersticio y provocan el edema. La acumulación de proteínas en el intersticio es especialmente importante como causa del edema, ya que el sistema linfático es el único mecanismo para que las proteínas que salen de los capilares vuelvan a entrar en la circulación en cantidades significativas. Cuando las proteínas se acumulan en los espacios intersticiales debido al fracaso de los linfáticos, inducen el aumento de la presión coloidosmótica del líquido intersticial, lo que tiende a lograr que se filtre más líquido hacia el intersticio. En consecuencia, el bloqueo completo de los vasos linfáticos provoca un edema importante.

Las bacterias y restos tisulares son eliminados por el sistema linfático en los ganglios linfáticos

Dada la permeabilidad tan alta de los capilares linfáticos, las bacterias y otras macropartículas pequeñas de los tejidos pueden entrar en la linfa. La linfa atraviesa una serie de ganglios cuando se dirige hacia la sangre. En ellos, las bacterias y otros restos son filtrados, fagocitados por los macrófagos en los ganglios y, finalmente, digeridos y convertidos en aminoácidos, glucosa, ácidos grasos y otras sustancias de bajo peso molecular antes de ser liberados en la sangre.

Capítulo 17: Control local y humoral del flujo sanguíneo por los tejidos

Control local del flujo sanguíneo en respuesta a las necesidades tisulares (p. 205)

La mayoría de los tejidos controlan su propio flujo sanguíneo en proporción a sus necesidades metabólicas específicas. Esta «autorregulación» es una función beneficiosa para el tejido, ya que permite aportar el oxígeno y los nutrientes y eliminar los productos de desecho a la vez que tiene lugar la actividad tisular. La autorregulación permite que el flujo sanguíneo de un tejido sea regulado de manera independiente del flujo de otro tejido.

En algunos órganos, el flujo sanguíneo atiende a otros fines, además de aportar los nutrientes y eliminar los productos de desecho. Por ejemplo, el flujo sanguíneo hacia la piel influye en la pérdida de calor corporal y ayuda a controlar la temperatura. El aporte de cantidades adecuadas de sangre hacia los riñones permite que estos excreten rápidamente los productos de desecho del organismo.

En general, cuanto mayor sea el metabolismo en un órgano, mayor será su flujo sanguíneo. Por ejemplo, en la tabla 17-1 se muestra un alto flujo sanguíneo en órganos glandulares como la tiroides y las suprarrenales, que tienen un metabolismo alto. Por el contrario, el flujo sanguíneo de los músculos esqueléticos inactivos es bajo, ya que su metabolismo es bajo en esa situación. Sin embargo, el metabolismo puede aumentar durante el ejercicio intenso del músculo esquelético en más de 60 veces, y el flujo sanguíneo puede aumentar hasta 20 veces.

Tabla 17-1 Flujo sanguíneo hacia distintos órganos y tejidos en condiciones basales

Órgano	Porcentaje de gasto cardíaco	Flujo (ml/min)	ml/min por 100 g de peso tisular
Cerebro	14	700	50
Corazón	4	200	70
Bronquios	2	100	25
Riñones	22	1.100	360
Hígado total (portal + arterial)	27	1.350	95
Portal	(21)	(1.050)	
Arterial	(6)	(300)	
Músculo (en reposo)	15	750	4
Hueso	5	250	3
Piel (clima cálido)	6	300	3
Tiroides	1	50	160
Suprarrenales	0,5	25	300
Otros tejidos	3,5	175	1,3
Total	100,0	5.000	

Mecanismos de control del flujo sanguíneo (p. 205)

El control del flujo sanguíneo local se puede dividir en dos fases: 1) *control a corto plazo,* y 2) *control a largo plazo.* El control a corto plazo se consigue con cambios rápidos de la vasodilatación o vasoconstricción local de las arteriolas, las metaarteriolas y los esfínteres precapilares. El control a largo plazo significa lentos cambios controlados del flujo en un período de días, semanas o incluso meses. En general, estos cambios a largo plazo proporcionan un control del flujo aún mejor en proporción a las necesidades de los tejidos y se producen como consecuencia del incremento o descenso del tamaño físico y del número de vasos sanguíneos que nutren los tejidos.

Control a corto plazo del flujo sanguíneo local (p. 206)

El aumento del metabolismo incrementa el flujo sanguíneo tisular

En muchos tejidos, como el músculo esquelético, el aumento del metabolismo hasta en ocho veces a corto plazo incrementa el flujo sanguíneo hasta cuatro veces. En un primer momento, el aumento es menor del que se ve en el metabolismo, pero una vez que el metabolismo aumenta lo suficiente como para eliminar la mayoría de los nutrientes de la sangre, se produce un nuevo aumento del metabolismo solo con el incremento concomitante del flujo sanguíneo para aportar los nutrientes necesarios.

El descenso de la disponibilidad de oxígeno aumenta el flujo sanguíneo tisular

Uno de los nutrientes metabólicos más necesarios de los tejidos es el oxígeno. El flujo sanguíneo aumentará siempre que la disponibilidad del oxígeno disminuya en los tejidos, por ejemplo en grandes altitudes, en presencia de neumonía o en el envenenamiento por monóxido de carbono (que deteriora la capacidad de la hemoglobina para transportar el oxígeno). El envenenamiento por cianuro, que reduce la capacidad de los tejidos para utilizar el oxígeno, puede provocar un aumento local del flujo sanguíneo de hasta siete veces.

El aumento de la demanda de oxígeno y nutrientes incrementa el flujo sanguíneo tisular

En ausencia de un aporte adecuado de oxígeno y nutrientes (p. ej., como consecuencia de cualquier aumento del metabolismo tisular), las arteriolas, metaarteriolas y esfínteres precapilares se relajan, con lo que disminuye la resistencia vascular y se permite un mayor flujo hacia los tejidos. La relajación de los esfínteres precapilares permite que el flujo llegue con mayor frecuencia a los capilares que están cerrados por la contracción periódica de los esfínteres precapilares *(vasomovilidad).*

La acumulación de metabolitos vasodilatadores incrementa el flujo sanguíneo tisular

Cuanto mayor sea el metabolismo en un tejido, mayor es la tasa de producción de los metabolitos tisulares como la *adenosina,* los *compuestos con fosfato de adenosina,* el *dióxido de carbono,* el *ácido láctico* y los *iones potasio* e *hidrógeno*. Se ha propuesto que cada una de esas sustancias actúa como un *vasodilatador* que contribuye al aumento del flujo sanguíneo asociado a la estimulación del metabolismo tisular.

La falta de otros nutrientes puede causar vasodilatación

La deficiencia de glucosa, aminoácidos o ácidos grasos parece contribuir a la vasodilatación local, aunque no se ha demostrado. Además, se produce vasodilatación en pacientes con *beriberi,* que

normalmente tienen una deficiencia de sustancias del grupo B: tiamina, niacina y riboflavina. Como estas vitaminas son necesarias para la fosforilación inducida por oxígeno que se requiere para producir el trifosfato de adenosina, su deficiencia disminuye la capacidad contráctil del músculo liso y, por tanto, provoca vasodilatación local.

Ejemplos especiales del control metabólico a corto plazo del flujo sanguíneo local (p. 208)

La «hiperemia reactiva» se produce después de que el riego sanguíneo tisular se bloquee durante un breve período de tiempo

Cuando la sangre que irriga un tejido se bloquea durante unos segundos a varias horas y después se desbloquea, el flujo sanguíneo que atraviesa el tejido aumenta normalmente hasta 4-7 veces con respecto a lo normal. El aumento del flujo continuará durante varios segundos, o durante mucho más tiempo si el flujo sanguíneo ha estado interrumpido durante 1 h o más. Este fenómeno se conoce como *hiperemia reactiva* y parece ser otra manifestación del mecanismo de regulación «metabólico» del flujo sanguíneo. Después de la oclusión vascular, se acumulan metabolitos vasodilatadores tisulares y se desarrolla la deficiencia de oxígeno en los tejidos. El flujo sanguíneo extra que entra durante la hiperemia reactiva dura lo suficiente para reponer, casi exactamente, la deficiencia tisular de oxígeno y eliminar los metabolitos vasodilatadores acumulados.

La «hiperemia activa» se produce cuando aumenta la tasa metabólica tisular

Cuando un tejido se vuelve muy activo, como un músculo durante el ejercicio o incluso el cerebro durante una intensa actividad mental, la velocidad del flujo sanguíneo aumenta a través del tejido. En este caso parece estar relacionado con el aumento del metabolismo

tisular local que provoca la acumulación de sustancias vasodilatadoras y, posiblemente, una ligera deficiencia de oxígeno. La dilatación de los vasos sanguíneos locales ayuda al tejido a recibir los nutrientes adicionales que necesita para mantener el nuevo nivel funcional.

El flujo sanguíneo tisular se «autorregula» durante los cambios en la presión arterial

En cualquier tejido del organismo, el rápido incremento de la presión arterial provoca un aumento inmediato del flujo sanguíneo, pero en menos de 1 min ese flujo volverá a la normalidad en la mayoría de los tejidos, incluso aunque la presión arterial se mantenga elevada. Esta normalización del flujo se denomina *autorregulación del flujo sanguíneo.*

- La *teoría metabólica de la autorregulación* sugiere que, cuando la presión arterial aumenta y el flujo sanguíneo es excesivo, el exceso de flujo proporciona un excedente de oxígeno y nutrientes hacia los tejidos, provocando la constricción de los vasos sanguíneos y el retorno del flujo casi a la normalidad, a pesar de que aumente la presión.
- La *teoría miógena de la autorregulación* sugiere que el estiramiento brusco de los vasos sanguíneos pequeños provoca la contracción automática de los músculos lisos de las paredes. Esta propiedad intrínseca del músculo liso le permite resistirse a un estiramiento excesivo. Por el contrario, con presiones bajas, el grado de estiramiento del vaso es menor y el músculo liso se relaja, disminuyendo la resistencia vascular y permitiendo que el flujo se mantenga relativamente constante a pesar de que la presión arterial sea más baja.

La importancia relativa de esos dos mecanismos para la autorregulación del flujo sanguíneo aún es motivo de debate entre los fisiólogos, pero parece probable que ambos contribuyan a

mantener un flujo sanguíneo relativamente estable durante las variaciones de la presión arterial.

Mecanismos adicionales para el control del flujo sanguíneo en tejidos específicos

Los mecanismos generales para el control del flujo sanguíneo local ya comentados están presentes en la mayoría de los tejidos corporales; sin embargo, existen otros mecanismos especiales que controlan el flujo sanguíneo en áreas específicas. Dichos mecanismos se comentan en relación con cada órgano, pero los siguientes son dignos de mención:

- *En los riñones, el flujo sanguíneo es regulado, en parte, por un mecanismo denominado retroalimentación tubuloglomerular,* en el que se detecta la composición del líquido en una estructura epitelial del túbulo distal, la *mácula densa,* situada en la zona en que el túbulo distal se encuentra cerca de las arteriolas aferente y eferente del *aparato yuxtaglomerular.* Cuando se filtra demasiado líquido de la sangre a través del glomérulo hacia el sistema tubular, las señales de retroalimentación de la mácula densa provocan constricción de las *arteriolas aferentes,* reduciendo, de esta forma, tanto el flujo sanguíneo renal como la tasa de filtración glomerular a valores normales o casi normales (v. capítulo 27 para más detalles).
- *En el cerebro, las concentraciones de dióxido de carbono y de iones hidrógeno tienen una gran importancia en el control del flujo sanguíneo local.* El aumento del dióxido de carbono o de iones hidrógeno dilata los vasos cerebrales y permite el lavado rápido del exceso de dióxido de carbono o de iones hidrógeno.
- *En la piel, el control del flujo sanguíneo está relacionado estrechamente con la regulación de la temperatura corporal* y está controlado en gran medida por el sistema nervioso central a través de los nervios simpáticos, según se comenta en el capítulo 74. Cuando los seres humanos se exponen a un

calentamiento, el flujo sanguíneo cutáneo puede incrementarse muchas veces, hasta 7-8 l/min para todo el organismo. Si se reduce la temperatura corporal, el flujo sanguíneo en la piel disminuye, para descender a poco más de cero a temperaturas muy bajas.

Las células endoteliales controlan el flujo sanguíneo mediante la liberación del vasodilatador óxido nítrico

Los mecanismos locales que controlan el flujo sanguíneo actúan principalmente en la microvasculatura de los tejidos, ya que la retroalimentación local por sustancias vasodilatadoras o por la deficiencia de oxígeno afecta únicamente a esos vasos, y no a las arterias proximales más grandes. Sin embargo, cuando aumenta el flujo sanguíneo que atraviesa la microvasculatura, las células endoteliales que recubren los vasos más grandes liberan una sustancia vasodilatadora denominada *factor de relajación derivado del endotelio,* que parece ser principalmente el *óxido nítrico,* liberado, en parte, por el aumento de las *fuerzas de cizallamiento* que sufren las paredes endoteliales cuando el flujo sanguíneo discurre con mayor rapidez a través de los vasos mayores. La liberación del óxido nítrico relaja a continuación los vasos más grandes, provocando su dilatación. Sin la dilatación de esos vasos mayores, la efectividad del flujo sanguíneo local estaría comprometida, porque una parte importante de la resistencia al flujo sanguíneo tiene lugar en las arteriolas y pequeñas arterias proximales.

Las células endoteliales también liberan sustancias vasoconstrictoras

La más importante de estas sustancias es la *endotelina,* un péptido liberado cuando un vaso sanguíneo es dañado. El estímulo más frecuente para su liberación es el daño endotelial, como el causado por el aplastamiento de los tejidos o la inyección de sustancias químicas dañinas. El estímulo habitual para la liberación es una lesión en el endotelio, como la provocada cuando se golpean los tejidos o se inyecta un producto químico traumatizante en el vaso

sanguíneo. Después de un daño importante en los vasos sanguíneos, la liberación de endotelina local y la posterior vasoconstricción ayudan a evitar una hemorragia extensa de arterias.

Regulación a largo plazo del flujo sanguíneo (p. 211)

La mayoría de los mecanismos comentados actúan segundos o minutos después de que se modifiquen las condiciones locales. Incluso si esos mecanismos agudos se desarrollan completamente, el flujo sanguíneo solo se ajusta, normalmente, hasta el 75% de las necesidades adicionales de los tejidos. En un período de horas, días y semanas, se desarrollan medidas de regulación del flujo sanguíneo local a largo plazo que facilitan el ajuste del flujo sanguíneo para que concuerde con más precisión con las necesidades metabólicas de los tejidos.

Los cambios en la vascularización tisular contribuyen a la regulación a largo plazo del flujo sanguíneo

Si el metabolismo de un tejido aumenta durante períodos prolongados, el tamaño físico de los vasos sanguíneos aumenta; en determinadas condiciones, su número también aumenta. Uno de los principales factores que estimulan este aumento de vascularización es la *concentración baja de oxígeno en los tejidos*. Por ejemplo, los animales que viven en grandes altitudes tienen una vascularización aumentada. Asimismo, los fetos de pollo incubados con oxígeno bajo tienen hasta el doble de vascularidad que los fetos de pollo normales. Este crecimiento de vasos nuevos se denomina *angiogenia.*

La angiogenia tiene lugar, principalmente, en respuesta a la presencia de factores angiógenos liberados desde: 1) tejidos isquémicos; 2) tejidos que crecen con rapidez, y 3) tejidos que tienen tasas metabólicas altas.

Muchos factores angiógenos son péptidos pequeños

Cuatro de los factores angiógenos mejor identificados son el *factor de crecimiento del endotelio vascular,* el *factor de crecimiento de los fibroblastos,* el *factor de crecimiento derivado de las plaquetas* y la *angiogenina,* aislados cada uno de ellos en tumores u otros tejidos que crecen con rapidez o tienen un aporte sanguíneo inadecuado. La deficiencia de oxígeno tisular promueve la expresión de *factores inducibles por hipoxia,* unos factores de transcripción que inducen la expresión génica y la formación de factores angiógenos.

La angiogenia comienza con vasos nuevos que se originan a partir de la gemación desde pequeñas vénulas o, en ocasiones, capilares. La membrana basal de las células endoteliales se disuelve, seguido por la reproducción rápida de las células endoteliales nuevas que buscan la salida a través de la pared del vaso en cordones que se van extendiendo directamente hacia la fuente del factor angiógeno. Las células de cada cordón continúan dividiéndose y se pliegan rápidamente formando un tubo. A continuación, este tubo se conecta con otro tubo que ha nacido de otro vaso donante y forma un asa capilar a través de la cual la sangre comienza a fluir. Si el flujo es suficientemente grande, los miocitos pequeños invaden finalmente la pared, por lo que algunos de los vasos nuevos se convertirán finalmente en arteriolas o vénulas nuevas, e incluso en vasos más grandes.

Cuando se bloquea una arteria o una vena pueden desarrollarse vasos sanguíneos colaterales

A menudo, alrededor de una arteria o vena bloqueada se desarrollan nuevos canales vasculares que permiten que se vuelva a suministrar sangre al tejido afectado, al menos parcialmente. Un ejemplo importante del desarrollo de los vasos sanguíneos colaterales lo encontramos después de la trombosis de una de las arterias coronarias. A los 60 años, casi todas las personas tienen cerrada al menos una rama menor de los vasos coronarios. A pesar de ello, la mayoría de las personas no sabe que esto ha sucedido porque las colaterales se han desarrollado gradualmente cuando los vasos comienzan a cerrarse, aportando el flujo sanguíneo tisular para

prevenir el daño miocárdico. Sin embargo, cuando la trombosis se da con demasiada rapidez para que se desarrollen las colaterales, puede producirse un ataque cardíaco.

Remodelación vascular como respuesta a cambios crónicos en el flujo sanguíneo o la presión arterial

La estructura de los grandes vasos sanguíneos se adapta asimismo a los cambios a largo plazo en la presión arterial y el flujo sanguíneo. Por ejemplo, en la hipertensión crónica, las grandes y pequeñas arterias y arteriolas se remodelan para adaptarse al aumento de las tensiones derivadas del ascenso de la presión arterial. En los pequeños vasos sanguíneos que se contraen en respuesta al aumento de la presión arterial, las células del músculo liso vascular y las células endoteliales se reorganizan gradualmente (durante un período de varios días o semanas) alrededor del diámetro luminal de menor tamaño; este proceso recibe el nombre de *remodelación eutrófica de entrada* y no produce cambios en la sección transversal total de la pared vascular (fig. 17-1).

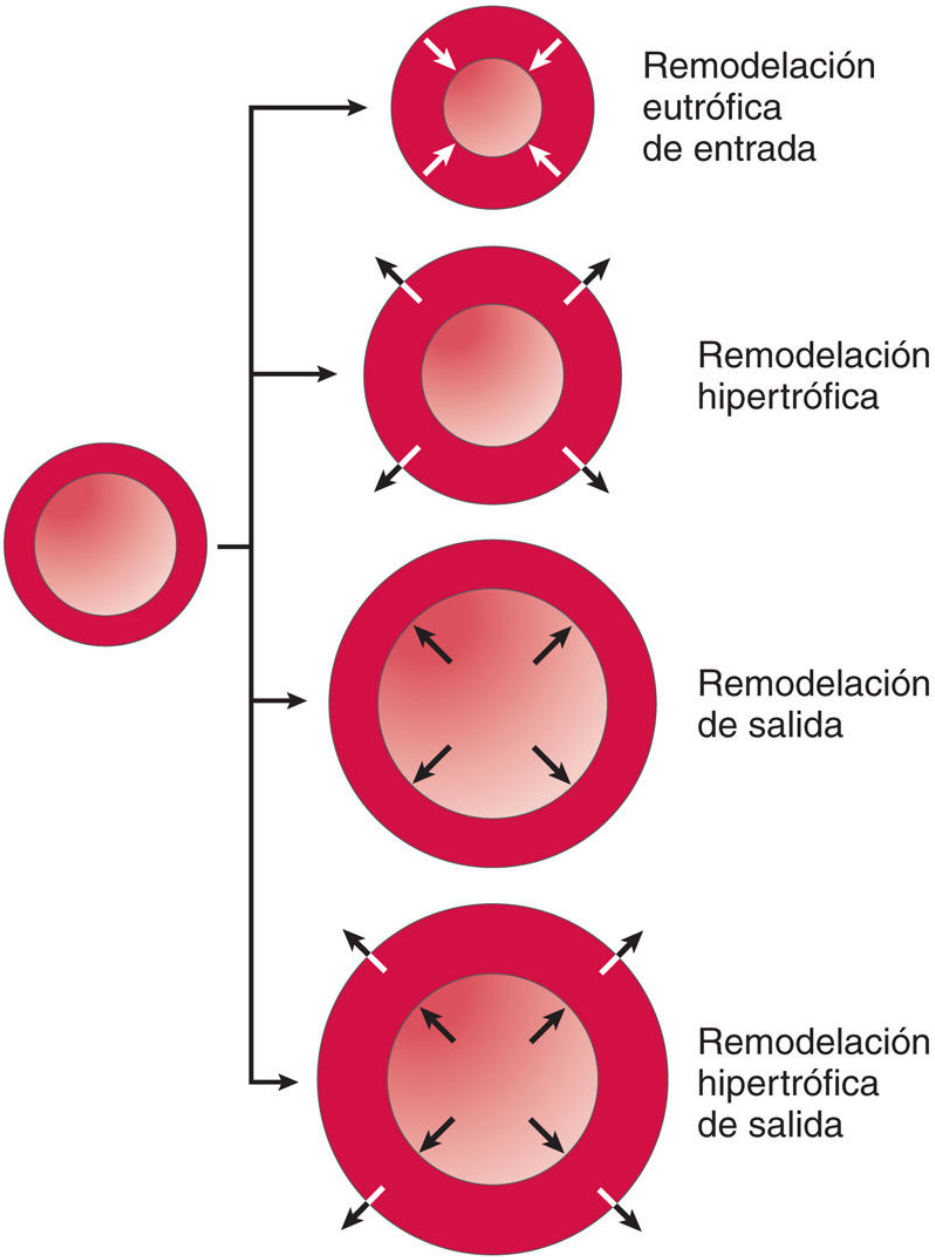


FIGURA 17-1 Remodelación vascular como respuesta a un aumento crónico de la presión arterial o el flujo sanguíneo.

En las grandes arterias que no se contraen en respuesta al aumento de presión, la pared del vaso queda expuesta al aumento de la tensión de las paredes, lo que estimula una respuesta de *remodelación hipertrófica* y un incremento en el área en sección transversal de la pared vascular. La respuesta hipertrófica incrementa el tamaño de las células del músculo liso vascular y

estimula la formación de matriz extracelular adicional que refuerza la resistencia de la pared muscular hasta el punto de que puede resistir mayores presiones.

La remodelación vascular tiene lugar asimismo cuando un vaso sanguíneo se somete crónicamente a un aumento o una reducción del flujo sanguíneo. Después de la creación de una fístula que conecta una gran arteria con una gran vena, la velocidad del flujo sanguíneo se incrementa en la arteria (debido a una reducción en la resistencia vascular descendente) y finalmente da lugar a un incremento en el diámetro de la arteria *(remodelación de salida),* mientras que el grosor del vaso puede permanecer sin cambios. Sin embargo, el grosor de la pared, el diámetro luminal y el área en sección transversal de la pared vascular del lado venoso de la fístula aumentan como respuesta a los incrementos de presión y flujo sanguíneo *(remodelación hipertrófica de salida).*

Estos patrones de remodelación sugieren que los aumentos a largo plazo en la tensión de la pared vascular provocan hipertrofia e incremento del grosor de la pared en los grandes vasos sanguíneos, en la que el incremento en la velocidad del flujo sanguíneo provoca una remodelación de salida y un aumento del diámetro luminal para adaptarse al aumento del flujo sanguíneo. Las reducciones crónicas en la presión arterial y en el flujo sanguíneo tienen los efectos opuestos. Así, la remodelación vascular es una respuesta adaptativa importante de los vasos sanguíneos al crecimiento y desarrollo de los tejidos, así como a cambios fisiológicos y patológicos en la presión arterial y el flujo sanguíneo de los tejidos.

Control humoral de la circulación (p. 214)

Son varias las hormonas que se secretan hacia la circulación y se transportan en la sangre hacia todo el cuerpo. Algunas de esas hormonas tienen efectos importantes en la función circulatoria.

- La *noradrenalina* y la *adrenalina,* liberadas desde la médula suprarrenal, actúan como vasoconstrictores en muchos tejidos al estimular los receptores α-adrenérgicos. La adrenalina es mucho menos potente como vasoconstrictor y puede incluso provocar una vasodilatación leve mediante la estimulación de receptores β-adrenérgicos en algunos tejidos, como el músculo esquelético.
- La *angiotensina II* es otra sustancia vasoconstrictora potente que se forma en respuesta a la depleción de volumen o al descenso de la presión arterial.
- La *vasopresina,* también denominada *hormona antidiurética,* es uno de los vasoconstrictores más potentes. Se forma en las células nerviosas en el hipotálamo y se transporta hacia la hipófisis posterior, donde es liberada en respuesta al descenso del volumen de sangre, como sucede en caso de hemorragia, o al aumento de la osmolaridad plasmática, como sucede en caso de deshidratación.
- Las *prostaglandinas* se forman en prácticamente todos los tejidos corporales. Estas sustancias tienen importantes efectos intracelulares, pero algunas se liberan hacia la circulación, especialmente la *prostaciclina* y las *prostaglandinas de la serie E,* que son *vasodilatadoras.* Algunas prostaglandinas, como el *tromboxano* A_2 y las *prostaglandinas de la serie F,* son *vasoconstrictoras.*
- La *bradicinina,* que se forma en la sangre y los líquidos tisulares, es un vasodilatador potente que también

incrementa la permeabilidad capilar. Por este motivo, el aumento de las concentraciones de bradicinina provoca un importante edema y aumento del flujo sanguíneo en algunos tejidos.

- La *histamina,* un potente vasodilatador, se libera en los tejidos cuando están dañados o inflamados. La mayor parte de la histamina se libera de los *mastocitos* en los tejidos dañados o en los *basófilos* en sangre. La histamina, como la bradicinina, incrementa la permeabilidad capilar y provoca edema tisular y un mayor flujo sanguíneo.

Los iones y otros factores químicos también alteran el flujo sanguíneo local

Muchos iones y factores químicos pueden dilatar o contraer los vasos sanguíneos locales. Sus efectos específicos son los siguientes:

- El aumento de la concentración intracelular del ion calcio provoca vasoconstricción.
- El aumento de la concentración del ion potasio provoca vasodilatación.
- El aumento de la concentración del ion magnesio provoca vasodilatación.
- El aumento de la concentración del ion sodio provoca vasodilatación.
- El aumento de la osmolaridad de la sangre, causado por el aumento de la glucosa u otras sustancias no vasoactivas, provoca vasodilatación.
- El aumento de la concentración del ion hidrógeno (descenso del pH) provoca vasodilatación.
- El aumento de la concentración del dióxido de carbono provoca vasodilatación en la mayoría de los tejidos y una importante vasodilatación en el cerebro.

Capítulo 18: Regulación nerviosa de la circulación y control rápido de la presión arterial

Excepto en algunos tejidos, como la piel, la regulación del flujo sanguíneo es, principalmente, una función de los mecanismos de control en los tejidos locales. El control nervioso afecta principalmente a las funciones más globales, como la redistribución del flujo sanguíneo hacia las distintas zonas del organismo, el aumento de la actividad de la bomba cardíaca y el control muy rápido de la presión arterial sistémica. Este control de la circulación por el sistema nervioso depende casi totalmente del *sistema nervioso autónomo*.

Sistema nervioso autónomo (p. 217)

Los dos componentes del sistema nervioso autónomo son el *sistema nervioso simpático,* que es el más importante para el control de la circulación, y el *sistema nervioso parasimpático,* que contribuye a la regulación de la función cardíaca.

La estimulación simpática causa vasoconstricción y aumenta la frecuencia y la actividad de bombeo del corazón

Las fibras nerviosas vasomotoras salen de la médula espinal a través de los nervios de la columna torácica y de los primeros uno o dos nervios lumbares. A continuación, pasan hacia las *cadenas simpáticas* y después siguen dos rutas hacia la circulación: 1) a través de los *nervios simpáticos* específicos que inervan principalmente la vasculatura de las vísceras internas y del corazón, y 2) entrando en las porciones periféricas de los *nervios raquídeos* que se distribuyen hacia la vasculatura de las zonas periféricas. La mayoría de los vasos sanguíneos están inervados por las fibras nerviosas simpáticas, excepto los capilares. La estimulación simpática de todas las pequeñas arterias y arteriolas aumenta la resistencia vascular y disminuye la velocidad del flujo sanguíneo a través de los tejidos. La inervación de los vasos grandes, en particular de las venas, hace posible que la estimulación simpática disminuya el volumen de estos vasos.

Las fibras simpáticas también se dirigen hacia el corazón y estimulan su actividad, aumentando tanto la frecuencia como la fuerza de la bomba.

La estimulación parasimpática disminuye la frecuencia y la actividad de bombeo del corazón

Aunque el sistema parasimpático es importante en el control de muchas otras funciones autónomas del cuerpo, su principal función

en el control del aparato cardiovascular consiste en provocar un importante descenso de la frecuencia cardíaca y un pequeño descenso de la contractilidad del músculo cardíaco.

Sistema vasoconstrictor simpático y su control por el sistema nervioso central (p. 218)

Los nervios simpáticos transportan una enorme cantidad de fibras nerviosas vasoconstrictoras y solo algunas fibras vasodilatadoras. Las fibras vasoconstrictoras se distribuyen esencialmente hacia todos los segmentos de la circulación, pero más hacia algunos tejidos que otros, como la piel, el intestino y el bazo.

Centro vasomotor del cerebro y control del sistema vasoconstrictor

Situado bilateralmente en la sustancia reticular del bulbo y en el tercio inferior de la protuberancia, conforma una zona denominada *centro vasomotor*, que transmite los impulsos parasimpáticos a través de los nervios vagos hacia el corazón, los impulsos simpáticos a través de la médula espinal y los nervios simpáticos periféricos hacia prácticamente todos los vasos sanguíneos del organismo (fig. 18-1).

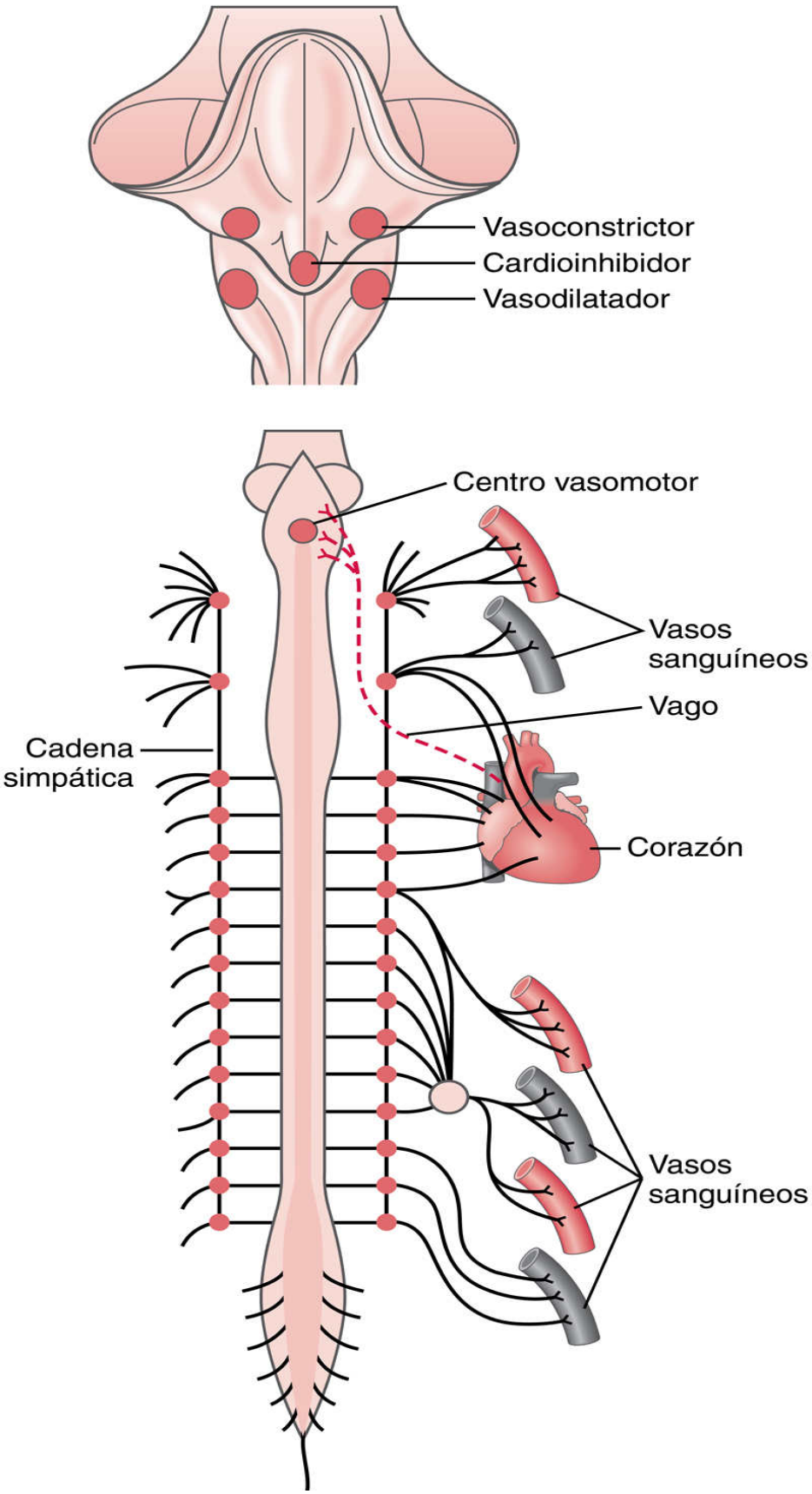

Vasoconstrictor
Cardioinhibidor
Vasodilatador
Centro vasomotor
Vasos sanguíneos
Vago
Cadena simpática
Corazón
Vasos sanguíneos

FIGURA 18-1 Anatomía del control nervioso simpático de la circulación. Además, la *línea discontinua roja* muestra un nervio vago que transporta las señales parasimpáticas hacia el corazón.

Aunque la organización total del centro vasomotor aún no se conoce con detalle, ciertas áreas parecen ser especialmente importantes.

- Una *zona vasoconstrictora* está situada bilateralmente en las porciones anterolaterales de la parte superior del bulbo. Las neuronas que se originan en esta zona distribuyen sus fibras por toda la médula, donde excitan las neuronas vasoconstrictoras preganglionares del sistema nervioso simpático.
- Una *zona vasodilatadora* situada bilateralmente en las porciones anterolaterales de la mitad inferior del bulbo. Las fibras de estas neuronas inhiben la actividad vasoconstrictora de la zona C-1, con lo que provocan vasodilatación.
- Una *zona sensitiva* situada bilateralmente en el *núcleo del tracto solitario* de las porciones posterolaterales del bulbo y parte inferior de la protuberancia. Las neuronas de esa zona reciben señales nerviosas sensitivas principalmente a través de los *nervios vagos* y *glosofaríngeos,* y emiten señales eferentes desde esta zona sensitiva que facilitan las actividades de control de las zonas tanto vasoconstrictoras como vasodilatadoras, con lo que se consigue el control «reflejo» de muchas funciones circulatorias. Un ejemplo es el *reflejo de barorreceptores* para controlar la presión arterial (que se describe más adelante en este capítulo).

El tono simpático vasoconstrictor continuo provoca la constricción parcial de la mayoría de los vasos sanguíneos

Normalmente, la zona vasoconstrictora del centro vasomotor transmite los impulsos continuamente hacia las fibras nerviosas simpáticas vasoconstrictoras de todo el cuerpo, provocando las descargas lentas de esas fibras, aproximadamente con una frecuencia de 0,5 a 2 impulsos por segundo. Este *tono vasoconstrictor simpático* mantiene un estado parcial de constricción en los vasos sanguíneos. Cuando este tono *vasomotor* está bloqueado (p. ej., por la anestesia raquídea), los vasos sanguíneos de todo el cuerpo se dilatan y la presión arterial puede descender hasta llegar a los 50 mmHg.

Control del centro vasomotor por los centros nerviosos superiores

Un gran número de áreas situadas por toda la *sustancia reticular* de la *protuberancia,* el *mesencéfalo* y el *diencéfalo,* excitan o inhiben el centro vasomotor.

El *hipotálamo* desempeña un papel especial en el control del sistema vasoconstrictor porque ejerce efectos potentes, tanto excitadores como inhibidores, sobre el centro vasomotor.

Muchas partes de la *corteza cerebral* también excitan o inhiben el centro vasomotor, por ejemplo la estimulación de la *corteza motora* excita el centro vasomotor. Muchas áreas del cerebro tienen efectos muy importantes en la función cardiovascular.

La noradrenalina es el neurotransmisor del sistema vasoconstrictor simpático

La sustancia segregada por las terminaciones de los nervios vasoconstrictores actúa directamente en los receptores α-adrenérgicos del músculo liso vascular, provocando la vasoconstricción.

La médula suprarrenal libera noradrenalina y adrenalina durante la estimulación simpática

Los impulsos simpáticos se transmiten hacia la médula suprarrenal al mismo tiempo que se transmiten hacia los vasos sanguíneos, con

lo que la médula suprarrenal segrega tanto adrenalina como noradrenalina hacia la sangre circulante. Ambas hormonas son transportadas en el torrente sanguíneo hacia todas las partes del organismo, donde actúan directamente en todos los vasos sanguíneos, provocando normalmente vasoconstricción al estimular los receptores α-adrenérgicos. Sin embargo, la adrenalina también posee efectos β-adrenérgicos potentes, que provocan vasodilatación en algunos tejidos, como el músculo esquelético.

Función del sistema nervioso en el control rápido de la presión arterial (p. 220)

Una de las funciones más importantes del control nervioso de la circulación es su capacidad de provocar incrementos rápidos de la presión arterial, provocando la vasoconstricción y estimulación del corazón. La actividad simpática aumenta al mismo tiempo y se produce una inhibición recíproca de las señales inhibidoras vagales parasimpáticas hacia el corazón que también aumenta la frecuencia cardíaca. Como consecuencia de estos efectos autónomos, se producen simultáneamente tres cambios importantes para elevar la presión arterial:

- *La mayoría de las arteriolas de la circulación sistémica se contraen,* lo que aumenta mucho la resistencia vascular periférica total y, en consecuencia, la presión arterial.
- *Las venas y los demás vasos grandes de la circulación se contraen,* lo que desplaza la sangre desde los grandes vasos sanguíneos periféricos hacia el corazón y aumenta la fuerza de bombeo del corazón, lo que, a su vez, aumenta la presión arterial.
- *El sistema nervioso autónomo estimula directamente el corazón, lo que potencia la bomba cardíaca*. Gran parte de este efecto se debe al aumento de la frecuencia cardíaca, a veces hasta tres veces con respecto a lo normal. Además, las señales nerviosas simpáticas incrementan directamente la fuerza contráctil del músculo cardíaco, lo cual aumenta la capacidad del corazón de bombear mayores volúmenes de sangre.

Una característica especialmente importante del control nervioso de la presión arterial es su rapidez de respuesta, que comienza en unos segundos.

Por el contrario, la inhibición brusca de la estimulación nerviosa disminuye la presión arterial en segundos.

El sistema nervioso autónomo contribuye al aumento de la presión arterial durante el ejercicio muscular

Durante un ejercicio intenso, los músculos necesitan una cantidad de flujo sanguíneo mucho mayor. Parte de este incremento es consecuencia de la vasodilatación local, pero se producen otros incrementos en el flujo como consecuencia de la elevación simultánea de la presión arterial durante el ejercicio. En el ejercicio intenso, la presión arterial aumenta un 30-40%.

Al mismo tiempo que se activan las zonas motoras cerebrales para iniciar el ejercicio, se activa también la mayor parte del sistema activador reticular del tronco del encéfalo, que incluye una mayor estimulación de las zonas vasoconstrictoras y cardioaceleradoras del centro vasomotor. Este incremento de la presión arterial es instantáneo para mantener la sincronización con el aumento de la actividad muscular. No obstante, la vasodilatación del músculo se mantiene a pesar del aumento de la actividad simpática por el efecto antagónico en los mecanismos de control local en el músculo.

El sistema nervioso autónomo aumenta la presión arterial durante la «reacción de alarma»

Cuando se experimenta una sensación de miedo intenso, la presión arterial aumenta hasta 200 mmHg en pocos segundos. Esta *reacción de alarma* proporciona el necesario aumento de la presión arterial que puede aportar sangre inmediatamente a cualquier músculo del organismo que pudiera necesitar una respuesta instantánea para huir del peligro percibido.

Mecanismos reflejos para mantener la presión arterial normal (p. 221)

Además de circunstancias especiales como el ejercicio y el estrés, el sistema nervioso autónomo actúa para mantener la presión arterial en valores prácticamente normales a través de *mecanismos reflejos de retroalimentación negativa*.

Sistema de control de la presión arterial mediante barorreceptores

El reflejo barorreceptor arterial se inicia en los receptores de estiramiento, conocidos como *barorreceptores,* situados especialmente en las paredes del *seno carotídeo* y el *cayado aórtico*. Las señales de los receptores del seno carotídeo se transmiten a través de los *nervios de Herring* hacia los *nervios glosofaríngeos,* y después hacia el *núcleo del tracto solitario* de la zona del bulbo en el tronco del encéfalo. Las señales que proceden del cayado aórtico se transmiten a través de los *nervios vagos* hacia esa misma zona del bulbo. Los barorreceptores controlan la presión arterial de la siguiente forma:

- El aumento de la presión en los vasos sanguíneos que contienen barorreceptores aumenta la descarga de los impulsos.
- Las señales de los barorreceptores entran en el núcleo del tracto solitario, inhiben el centro vasoconstrictor del bulbo y excitan el centro parasimpático vagal.
- Los efectos netos son la inhibición de la actividad simpática y la estimulación de la actividad parasimpática, que, a su vez, provocan: 1) *vasodilatación de las venas y arteriolas,* y 2) *descenso de la frecuencia cardíaca* y *de la fuerza contráctil del corazón*.
- La vasodilatación de las venas y las arteriolas y la disminución de la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción del corazón provocan el descenso de la presión arterial como consecuencia tanto del descenso de la resistencia periférica como del gasto cardíaco.

Los barorreceptores mantienen la presión arterial en un nivel relativamente constante durante los cambios posturales y otras actividades diarias

Cuando una persona se levanta después de haber estado tumbada, la presión arterial de la cabeza y la parte superior del cuerpo tiende a caer. El descenso de la presión disminuye las señales enviadas desde los barorreceptores hacia los centros vasomotores, provocando una intensa descarga simpática que minimiza el descenso de la presión arterial. En ausencia de barorreceptores funcionales, las importantes reducciones de la presión arterial disminuyen tanto el flujo sanguíneo cerebral que se pierde la conciencia.

Las actividades diarias que tienden a incrementar la presión arterial, como la comida, la excitación y la defecación, pueden causar un importante incremento de la presión arterial en ausencia de reflejos barorreceptores normales. Uno de los principales objetivos del sistema barorreceptor arterial es reducir la variación diaria de la presión arterial a aproximadamente la mitad o un tercio de los cambios en la presión que se producirían si el sistema barorreceptor no existiera.

¿Son importantes los barorreceptores en la regulación a largo plazo de la presión arterial?

Aunque los barorreceptores arteriales proporcionan un control potente de la presión arterial minuto a minuto, su importancia en la regulación a largo plazo de la presión arterial ha sido controvertida porque tienden a *reajustarse* en 1-2 días a la presión a la cual se exponen. Si, por ejemplo, la presión arterial aumenta desde un valor normal de 100 mmHg a uno alto de 160 mmHg, se transmite primero una frecuencia muy alta de impulsos de los barorreceptores. Sin embargo, la frecuencia de descarga retorna a valores normales en un período de 1 a 2 días, a pesar de que la presión arterial media aún se mantenga en 160 mmHg.

Este «reajuste» de los barorreceptores atenúa su potencia como sistema de control para corregir los trastornos que tienden a cambiar

la presión arterial durante más de unos pocos días. No obstante, según los estudios experimentales, los barorreceptores no se reajustan por completo y, por tanto, contribuyen a la regulación de la presión arterial a largo plazo, en especial al influir en la actividad nerviosa simpática de los riñones (v. capítulos 19 y 30). Además, los estudios han mostrado que la estimulación eléctrica crónica de las fibras nerviosas aferentes del seno carotídeo puede provocar reducciones sostenidas en la actividad simpática y la presión arterial. Estos hallazgos señalan que la mayor parte, si no la totalidad, del reajuste del reflejo que tiene lugar durante aumentos sostenidos de la presión arterial se debe al reajuste en los propios barorreceptores, y no en el sistema nervioso central.

Los reflejos cardiopulmonares contribuyen a regular la presión arterial

En las paredes de las aurículas y de las arterias pulmonares se sitúan receptores de estiramiento denominados *receptores cardiopulmonares* o *receptores de baja presión*, que son similares a los receptores de estiramiento de los barorreceptores que hay en las arterias sistémicas grandes. Estos receptores de baja presión desempeñan un papel importante al minimizar los cambios de presión arterial en respuesta a los cambios en el volumen de sangre. Aunque los receptores de baja presión no puedan detectar directamente la presión arterial sistémica, sí detectan los incrementos de la presión en el corazón y la circulación pulmonar provocados por el aumento de volumen e inducen reflejos paralelos a los de los barorreceptores para conseguir que el sistema reflejo controle con mayor potencia la presión arterial.

El estiramiento de las aurículas también disminuye la actividad simpática en los riñones, lo que provoca un descenso de la secreción de renina y una dilatación refleja significativa de las arteriolas aferentes, además de aumentar la filtración glomerular y disminuir la reabsorción tubular de sodio. En consecuencia, el riñón excreta más sodio y agua para liberar al organismo del exceso de volumen.

Control de la presión arterial por los quimiorreceptores carotídeos y aórticos, que son sensibles a la falta de oxígeno, al exceso de dióxido de carbono y al exceso de iones hidrógeno

Estrechamente asociado al control de los barorreceptores del sistema de presión existe un reflejo de quimiorreceptores que funciona de una forma muy similar al reflejo de barorreceptores, excepto porque son los *quimiorreceptores,* y no los receptores de estiramiento, los que inician la respuesta.

Los quimiorreceptores se localizan en *dos cuerpos carotídeos,* cada uno de los cuales se sitúa en la bifurcación de cada arteria carótida común, y en varios *cuerpos aórticos* adyacentes a la aorta. Siempre que la presión arterial cae por debajo de un nivel crítico, los quimiorreceptores se estimulan porque el descenso del flujo sanguíneo en los cuerpos provoca la disminución del oxígeno y también la acumulación excesiva de dióxido de carbono e iones hidrógeno, que no se eliminan debido al bajo flujo sanguíneo. Las señales transmitidas desde los quimiorreceptores *excitan* el centro vasomotor, lo que eleva la presión arterial. Los quimiorreceptores también pueden contribuir a incrementos en la presión arterial en condiciones como obesidad importante y *apnea obstructiva del sueño,* un trastorno asociado a episodios repetitivos de interrupción nocturna de la respiración e hipoxia.

Respuesta isquémica del sistema nervioso central: eleva la presión arterial en respuesta a un descenso del flujo sanguíneo cerebral en el centro vasomotor del cerebro (p. 225)

Cuando el flujo sanguíneo que se dirige hacia el centro vasomotor en la parte inferior del tronco del encéfalo disminuye lo suficiente para provocar *isquemia cerebral* (es decir, un déficit nutricional), las neuronas vasoconstrictoras se excitan con fuerza. Cuando esto sucede, la presión arterial sistémica aumenta hasta los máximos

niveles que pueda bombear el corazón. El bajo flujo sanguíneo en el encéfalo provoca que el dióxido de carbono del centro vasomotor se acumule. El aumento de la concentración local de dióxido de carbono tiene un efecto muy potente para estimular las zonas de control vasomotor nervioso simpático en el bulbo raquídeo. Es posible que haya otros factores, como la acumulación de ácido láctico, que también contribuyan a la estimulación y elevación de la presión arterial.

Esta elevación en respuesta a una isquemia cerebral se conoce como la *respuesta isquémica del sistema nervioso central*. Esta respuesta es un sistema de control de urgencia de la presión que actúa de forma rápida y potente para prevenir el descenso de la presión arterial siempre que el flujo sanguíneo hacia el cerebro disminuye peligrosamente cerca del nivel letal. A veces se conoce como «la última trinchera de defensa» del mecanismo de control de la presión arterial.

La reacción de Cushing es una respuesta isquémica del sistema nervioso central que se produce como consecuencia del aumento de presión en la bóveda craneal

Cuando aumenta la presión en el líquido cefalorraquídeo hasta igualar la presión arterial, se inicia una respuesta isquémica del sistema nervioso central que provoca la elevación de la presión arterial hasta 250 mmHg. Esta respuesta protege a los centros vitales del cerebro de la pérdida de nutrientes en caso de que la presión del líquido cefalorraquídeo sea suficientemente alta para comprimir las arterias cerebrales.

Si la isquemia cerebral es tan intensa que ni siquiera puede aliviarse con el incremento máximo de la presión arterial, las células neuronales comienzan a sufrir daños metabólicos y pueden quedar inactivas en un plazo de 3 a 10 min, con lo que disminuye la presión arterial.

Capítulo 19: Función dominante de los riñones en el control a largo plazo de la presión arterial y en la hipertensión: el sistema integrado de regulación de la presión arterial

Sistema de líquidos renal-corporal para el control de la presión arterial (p. 229)

El control de la presión arterial a corto plazo por el sistema nervioso simpático, como se comenta en el capítulo 18, se produce principalmente a través de los efectos del sistema nervioso sobre la resistencia vascular periférica total y la capacitancia, y sobre la capacidad de la bomba cardíaca. Sin embargo, el organismo también dispone de potentes mecanismos para regular a largo plazo la presión arterial que están íntimamente relacionados con la homeostasis del volumen de líquido en los riñones, un mecanismo que se conoce como *sistema de líquidos renal-corporal*. Cuando la presión arterial aumenta en exceso, los riñones aumentan la excreción de sodio y agua debido a la *natriuresis por presión* y la *diuresis por presión,* respectivamente. En consecuencia, disminuyen tanto el volumen del líquido extracelular como el volumen de sangre hasta que la presión arterial vuelve a la normalidad, y los riñones excretan entonces cantidades normales de sodio y agua.

Por el contrario, cuando la presión arterial desciende demasiado, se reducen los niveles de sodio y la excreción de agua en los riñones; en un período de horas a días, la presión volverá a su nivel previo si la persona bebe agua suficiente y consume suficiente sal para aumentar el volumen de sangre. Este mecanismo de control de la presión arterial actúa lentamente, requiriendo a veces varios días, 1 semana o más hasta alcanzar el equilibrio. Por tanto, no es el mecanismo más importante entre todos los mecanismos de control de la presión arterial a largo plazo, pero sí es el más potente.

La diuresis y la natriuresis se equilibran con la ingestión de sal y agua en condiciones de equilibrio

En la figura 19-1 se muestra el efecto medio aproximado de distintos niveles de presión arterial sobre la eliminación de volumen por orina en el riñón aislado, demostrándose un aumento importante de volumen de orina (diuresis por presión) y sodio (natriuresis por presión) a medida que aumenta la presión. Mientras que la presión arterial esté por encima del punto de equilibrio normal, la eliminación renal es mayor que la ingestión de sal y agua, provocando un descenso progresivo del volumen del líquido extracelular. Por el contrario, si la presión arterial desciende por debajo del punto de equilibrio, la eliminación renal de agua y sal es menor que la ingestión, provocando el incremento progresivo del volumen del líquido extracelular. El único punto de la curva en el que se produce el equilibrio entre la pérdida renal y la ingestión de sal y agua tiene lugar cuando la presión arterial es normal (punto de equilibrio).

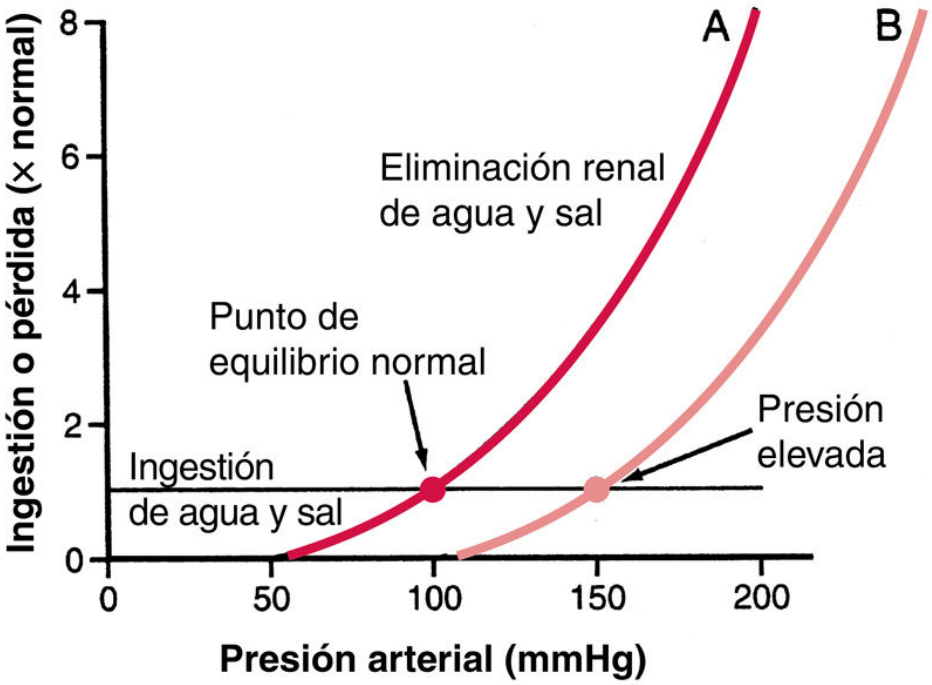


FIGURA 19-1 La regulación de la presión arterial se puede analizar si se compara la curva de eliminación renal con la curva de ingestión de sal y agua. El punto de equilibrio describe el nivel en el cual la presión arterial está regulada. La curva A *(línea roja)* muestra la curva normal de eliminación renal. La curva B *(línea rosa)* muestra la curva de eliminación renal en la hipertensión.

El mecanismo de retroalimentación de líquidos corporal-renal muestra una «ganancia por retroalimentación casi infinita» en el control de la presión arterial a largo plazo

Para explicar por qué el mecanismo de retroalimentación de líquidos corporal-renal presenta una «ganancia casi infinita» en el control de la presión arterial, aceptemos que la presión arterial aumenta hasta 150 mmHg. En ese punto, la eliminación renal de agua y sal es tres veces mayor que la ingestión, por lo que el organismo pierde líquido y disminuyen tanto el volumen de sangre como la presión arterial. *Además, la pérdida de líquido no cesa hasta que la presión arterial disminuya hasta el punto de equilibrio* (v. fig. 19-1, *curva A*). Por el contrario, si la presión arterial desciende por debajo del punto de equilibrio, los riñones disminuyen la excreción de sal y agua hasta un nivel por debajo de la ingestión, acumulándose el líquido y la

sangre hasta que la presión arterial vuelva al punto de equilibrio. Dado que el error de control de la presión arterial es mínimo o nulo después de la corrección, este sistema de retroalimentación tiene una *ganancia casi infinita*.

Dos determinantes principales de la presión arterial a largo plazo

Como se muestra en la figura 19-1, son dos los factores que determinan la presión arterial a largo plazo: 1) *la curva de eliminación renal de sal y agua,* y 2) *la ingestión de sal y agua*. Mientras ambos factores se mantengan constantes, la presión arterial se reajustará al nivel normal de 100 mmHg. Para que la presión arterial se desvíe del nivel normal durante períodos de tiempo prolongados, uno de dichos factores tiene que alterarse.

En la *curva B* de la figura 19-1, alguna alteración de los riñones ha provocado que la curva de eliminación renal se desplace 50 mmHg en dirección a la zona de alta presión. Este desplazamiento produce un nuevo punto de equilibrio y la presión arterial desciende hasta este nuevo nivel de presión en solo unos días. Aunque, en teoría, una ingestión mayor de sal y agua podría elevar la presión arterial, el cuerpo presenta múltiples mecanismos neurohumorales que protegen frente a grandes incrementos de la presión arterial cuando se eleva la ingestión de sal y agua. Esta protección frente a grandes incrementos en la presión arterial se consigue en gran medida disminuyendo la formación de angiotensina II (Ang II) y aldosterona, con lo que aumenta la capacidad de los riñones de excretar sal y agua y hace que la curva de eliminación renal sea más pronunciada. Por tanto, la curva de la eliminación renal crónica es mucho más pronunciada que la curva en el momento agudo que se muestra en la figura 19-1. En la mayoría de las personas, se puede conseguir un gran incremento de la eliminación de sal y agua con un incremento mínimo de la presión arterial.

El aumento de la resistencia vascular periférica total no puede elevar la presión arterial a largo plazo si no se

modifican la ingestión de líquidos o la función renal

Cuando la resistencia vascular periférica total aumenta bruscamente, la presión arterial aumenta casi de inmediato. No obstante, el aumento brusco de la presión arterial no se mantiene si la resistencia vascular de los riñones no aumenta y continúan funcionando con normalidad. El aumento de las resistencias en otros lugares del cuerpo, excepto en los riñones, no modifica el punto de equilibrio, ya que la presión arterial depende de la curva de eliminación renal. Cuando aumentan la resistencia periférica y la presión arterial, se producen la diuresis por presión y la natriuresis por presión, provocando la pérdida de sal y agua del cuerpo. Esta pérdida continúa hasta que la presión arterial vuelve al punto de equilibrio normal (v. fig. 19-1, *curva A*).

En muchos casos, cuando la resistencia periférica total aumenta, la resistencia vascular renal también aumenta, lo que provoca hipertensión por el desplazamiento de la curva de función renal hacia presiones arteriales más altas. Cuando así sucede, es el incremento de la resistencia vascular renal, no el incremento de la resistencia periférica total, lo que mantiene el aumento de la presión arterial a largo plazo.

El aumento de volumen de sangre puede elevar la presión arterial si la capacidad vascular no se incrementa

Los siguientes acontecimientos relacionan los aumentos en el volumen de líquido extracelular y el volumen de sangre con el incremento de la presión arterial (en orden de aparición):

1. Aumento del volumen de líquido extracelular y aumento del volumen de sangre.
2. Aumento de la presión de llenado circulatoria media.
3. Aumento del retorno de sangre venosa al corazón.
4. Aumento del gasto cardíaco.
5. Aumento de la presión arterial.

El aumento del gasto cardíaco tiende por sí solo a elevar la presión arterial, si bien también causa un exceso de flujo sanguíneo hacia muchos de los tejidos que responden con vasoconstricción, en un intento de devolver el flujo sanguíneo a la normalidad. Este fenómeno se denomina *autorregulación* y tiende a elevar la resistencia vascular periférica total. Cuando el volumen del líquido extracelular es mayor, puede producirse un incremento inicial del gasto cardíaco y un aumento del flujo sanguíneo tisular pero, después de varios días, la resistencia periférica total comienza a aumentar cuando se aplica la autorregulación y el gasto cardíaco vuelve a la normalidad.

Si el aumento del volumen del líquido extracelular y del volumen de sangre se asocia al aumento de la capacidad vascular, es posible que la presión arterial no aumente. Por ejemplo, en personas con cirrosis hepática es frecuente el incremento importante del volumen del líquido extracelular como consecuencia del descenso de la síntesis de proteínas plasmáticas en ese órgano y la pérdida ulterior de líquido desde la sangre hacia los tejidos. El tejido fibroso del hígado también ha impedido el paso del flujo sanguíneo a través de ese órgano, provocando presiones elevadas en la circulación portal, distensión venosa y aumento de la capacidad vascular. Asimismo, las personas con venas varicosas grandes presentan una capacidad vascular aumentada. En esos casos, los riñones retienen sal y agua y el incremento del volumen del líquido extracelular y del volumen de sangre sirve como respuesta compensadora que ayuda a prevenir el descenso de la presión arterial.

Hipertensión (p. 234)

Las presiones arteriales sistólica y diastólica normales varían en torno a 120/80 mmHg, con una presión arterial media de 93 mmHg en condiciones de reposo. La hipertensión aparece cuando la presión diastólica es mayor de 85-90 mmHg o la presión sistólica es mayor de 130-140 mmHg. Los estudios clínicos señalan que las presiones arteriales superiores a 130 mmHg incrementan sustancialmente el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Así, incluso una elevación moderada de la presión arterial acorta la esperanza de vida, al menos de tres formas:

1. Un exceso de la carga de trabajo sobre el corazón produce insuficiencia cardíaca precoz y cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva o ambas, a menudo provocando la muerte.
2. La hipertensión arterial puede dañar algún vaso sanguíneo mayor del cerebro o provocar la hipertrofia y obstrucción final de un vaso sanguíneo cerebral. En cualquier caso, es causa de isquemia cerebral y muerte de una porción del cerebro, una afección que se conoce como *ictus*.
3. La hipertensión puede ocasionar lesiones en los riñones, produciendo finalmente *insuficiencia renal*.

La hipertensión puede desarrollarse de diversas formas. Sin embargo, en todos los tipos de hipertensión estudiados hasta la fecha se produce un desplazamiento de la curva de eliminación renal hacia zonas de presiones sanguíneas más altas. Las lecciones aprendidas en un tipo de hipertensión denominado *hipertensión por sobrecarga de volumen* han sido cruciales para entender el papel del mecanismo de retroalimentación de líquidos corporal-renal para la regulación de la presión arterial.

Cambios en la función circulatoria durante el desarrollo de la hipertensión por sobrecarga de volumen

En experimentos en los que la masa renal en animales se ha reducido quirúrgicamente hasta un 30% de lo normal, el incremento en la carga de sal y agua provoca una hipertensión intensa. Aunque la reducción de la masa funcional renal no causa una hipertensión significativa por sí sola, reduce la capacidad del riñón de excretar eficientemente una gran carga de sal y agua. Cuando la ingestión de sal y agua aumenta y la función renal se deteriora, se producen los siguientes efectos:

- Expansión del volumen del líquido extracelular y del volumen de sangre.
- El aumento del volumen de sangre aumenta la presión media de llenado circulatorio, el retorno venoso y el gasto cardíaco.
- El aumento del gasto cardíaco eleva la presión arterial.
- Durante el primer día después del aumento de la ingestión de sal y agua, se produce un *descenso* de la resistencia periférica total, causado principalmente por los reflejos de barorreceptores, que intenta prevenir el aumento de la presión.
- Tras varios días, el gasto cardíaco retorna gradualmente hacia la normalidad gracias a la autorregulación a largo plazo del flujo sanguíneo, lo que causa simultáneamente un incremento secundario de la resistencia periférica total.
- A medida que aumenta la presión arterial, los riñones excretan el exceso de volumen de líquido mediante diuresis por presión y natriuresis por presión, y se restablece el equilibrio entre la ingestión y la eliminación renal de sal y agua.

Esta secuencia ilustra cómo una anomalía inicial de la función renal y la ingestión excesiva de sal y agua pueden desembocar en la hipertensión. También muestra que los aspectos de la sobrecarga de volumen de la hipertensión podrían no ser evidentes cuando los

riñones han tenido tiempo suficiente para restablecer el balance de sodio y agua y después de que los mecanismos autorreguladores hayan provocado el aumento de la resistencia periférica total. Los siguientes son dos ejemplos clínicos de la hipertensión por sobrecarga de volumen:

- La hipertensión por sobrecarga de volumen se presenta cuando los riñones no funcionan y el paciente se mantiene con el uso de un riñón artificial. Si el volumen de sangre de un paciente se mantiene con el uso de un riñón artificial y no está regulado a nivel normal y se le permite aumentar, la hipertensión se desarrolla casi exactamente del mismo modo que acabamos de comentar.
- El exceso de la secreción de aldosterona provoca hipertensión por sobrecarga de volumen. En ocasiones, un tumor suprarrenal segrega un exceso de aldosterona, lo que aumenta la reabsorción de sal y agua en los túbulos renales (v. capítulo 30). De esta forma, se reduce la diuresis, aumenta el volumen del líquido extracelular y se inicia la misma secuencia descrita previamente para la hipertensión por sobrecarga de volumen.

Función del sistema renina-angiotensina en el control de la presión arterial (p. 236)

Además de su capacidad para controlar la presión arterial mediante los cambios de volumen del líquido extracelular, los riñones controlan la presión a través del uso del *sistema renina-angiotensina*. Cuando la presión arterial desciende demasiado, los riñones liberan una enzima proteica, la *renina,* que activa el sistema renina-angiotensina y ayuda a aumentar la presión arterial de varias formas, corrigiendo así el descenso inicial de la presión.

Componentes del sistema renina-angiotensina y papel de la angiotensina II en la regulación de la presión arterial

El sistema renina-angiotensina actúa de la siguiente forma para lograr el control de la presión arterial:

- El descenso de la presión arterial estimula la secreción de *renina* desde las *células yuxtaglomerulares* del riñón hacia la sangre.
- La renina cataliza la conversión del *sustrato de la renina (angiotensinógeno)* para liberar un péptido de 10 aminoácidos, la *angiotensina I*.
- La angiotensina I se convierte en Ang II por la acción de una *enzima conversora* presente en el endotelio de los vasos de todo el cuerpo, especialmente en pulmón y riñones.
- La Ang II, el principal componente activo de este sistema, es un potente vasoconstrictor y ayuda a elevar la presión arterial.
- La Ang II persiste en sangre hasta que se inactiva con rapidez por múltiples enzimas sanguíneas y tisulares, denominadas

colectivamente *angiotensinasas*.

- La Ang II tiene dos efectos principales que pueden elevar la presión arterial:

1. *La Ang II contrae las arteriolas y venas de todo el cuerpo,* lo que aumenta la resistencia periférica total y disminuye la capacidad vascular, favoreciendo el aumento del retorno venoso hacia el corazón. Esos efectos son importantes para prevenir la reducción excesiva de la presión arterial en situaciones agudas, como en caso de hemorragia.
2. *La Ang II disminuye la excreción de sal y agua por los riñones*. Esta acción incrementa lentamente el volumen del líquido extracelular, lo que aumenta la presión arterial en un período de horas o días.

Los efectos de la angiotensina II que provocan la retención renal de sal y agua son especialmente importantes para el control a largo plazo de la presión arterial

La Ang II provoca retención de sal y agua en los riñones, de dos formas:

- *La Ang II actúa directamente en los riñones para causar retención de sal y agua:* contrae las arteriolas eferentes, que disminuyen el flujo sanguíneo a través de los capilares peritubulares, permitiendo la reabsorción osmótica rápida desde los túbulos, y estimula directamente las células epiteliales de los túbulos renales para aumentar la reabsorción de sodio y agua.
- *La Ang II provoca la secreción de aldosterona de las glándulas suprarrenales, que aumenta la reabsorción de sal y agua en las células epiteliales de los túbulos renales*.

El sistema renina-angiotensina ayuda a mantener la presión arterial normal durante las amplias variaciones de la ingestión de sal

Una de las funciones más importantes del sistema renina-angiotensina es permitir que la persona ingiera una cantidad de sal muy pequeña o muy grande sin causar grandes cambios en el volumen del líquido extracelular o en la presión arterial. Por ejemplo, cuando la ingestión de sal aumenta, el volumen del líquido extracelular y la presión arterial tienden a aumentar. El aumento de la ingestión de sal también disminuye la secreción de renina y la formación de Ang II, lo que, a su vez, disminuye la reabsorción tubular renal de sal y agua. El descenso de la reabsorción tubular permite excretar las cantidades extra de sal y agua con un incremento mínimo del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial.

Cuando la ingestión de sal disminuye por debajo de valores normales, el efecto es el opuesto. Mientras el sistema renina-angiotensina esté completamente operativo, la ingestión de sal puede ser hasta de la décima parte de lo normal, o hasta 10 veces mayor, solo con cambios de presión arterial de unos milímetros de mercurio. Por otro lado, los mismos cambios en la ingestión de sal causan importantes variaciones de la presión arterial cuando el sistema renina-angiotensina está bloqueado, a menudo hasta de 50 mmHg.

La formación excesiva de angiotensina II provoca hipertensión

En ocasiones, aparece un tumor secretor de renina de las células yuxtaglomerulares, con un exceso de formación de Ang II, lo que provocará hipertensión grave en prácticamente todos los casos.

El efecto de la Ang II para aumentar la resistencia periférica total es la causa principal del rápido incremento de la presión arterial que se produce cuando la Ang II aumenta bruscamente. El incremento a largo plazo de la presión arterial asociado al exceso de formación de Ang II se debe, principalmente, a varias acciones de la Ang II que provocan la retención renal de sal y agua.

El deterioro de la circulación renal causa hipertensión (p. 239)

Cualquier afección que reduzca gravemente la capacidad renal de excreción de sal y agua puede causar hipertensión. Entre los tipos de disfunciones renales que causan hipertensión grave se incluyen: 1) el daño vascular renal, como sucede en la estenosis de las arterias renales; 2) la constricción de las arteriolas aferentes, y 3) el aumento de la resistencia a la filtración de líquidos a través de la membrana glomerular (es decir, descenso del coeficiente de filtración glomerular capilar). Cada uno de esos factores reduce la capacidad del riñón de formar el filtrado glomerular, lo que, a su vez, provoca la retención de sal y agua, así como el aumento de volumen de sangre y de la presión arterial. Este aumento de la presión arterial ayuda a atenuar la reducción del filtrado glomerular y disminuye la reabsorción tubular, permitiendo que los riñones excreten cantidades normales de sal y agua a pesar de los trastornos vasculares.

La constricción de las arterias renales causa hipertensión

Cuando se elimina un riñón y se coloca un elemento constrictor en la arteria renal del riñón remanente, el efecto inmediato es un gran descenso de la presión en la arteria renal distalmente al elemento constrictor. Después, en minutos, la presión arterial sistémica comienza a aumentar, y sigue haciéndolo durante varios días hasta que la presión arterial renal distal a la constricción ha vuelto prácticamente a la normalidad. La hipertensión producida de esta forma se conoce como *hipertensión de Goldblatt con riñón único,* en honor al Dr. Harry Goldblatt, primer científico que estudió las importantes características cuantitativas de la hipertensión causada por la constricción de la arteria renal en animales de experimentación.

El aumento precoz de la presión arterial en la hipertensión de Goldblatt se debe al mecanismo vasoconstrictor de renina-

angiotensina. Debido al escaso flujo sanguíneo renal después de la reducción de la presión en la arteria renal, se segregan grandes cantidades de renina en el riñón, lo que provoca el aumento de Ang II y la rápida elevación de la presión arterial. El aumento más tardío de la presión arterial, en un período de varios días, se debe a la retención de líquido. La retención de líquido y la expansión del volumen del líquido extracelular continúan hasta que la presión arterial ha aumentado lo suficiente como para que la presión de perfusión renal vuelva a niveles casi normales.

La hipertensión también puede aparecer cuando se produce la constricción de solo un riñón, mientras que la arteria del otro es normal, lo que se denomina *hipertensión de Goldblatt con dos riñones*. El riñón que tiene la constricción segrega renina y también retiene sal y agua por el descenso de la presión arterial. El riñón «normal» retiene sal y agua por la presencia de la renina producida por el riñón isquémico y por el incremento de la Ang II circulante, lo que provoca que el riñón contrario retenga sal y agua. Ambos riñones retienen sal y agua y se desarrolla la hipertensión.

La coartación aórtica por encima de las arterias renales causa hipertensión, con características similares a las de la hipertensión de Goldblatt con riñón único

La coartación aórtica disminuye la presión de perfusión hacia ambos riñones, simulando la liberación de renina y la formación de Ang II, así como la retención de sal y agua en los riñones. Esos cambios incrementan la presión arterial en la parte superior del cuerpo por encima de la coartación, ayudando a volver la presión de perfusión de los riñones hacia la normalidad.

La isquemia parcheada de uno o ambos riñones provoca hipertensión

Cuando se produce isquemia renal parcheada, los efectos son casi idénticos a los de la hipertensión de Goldblatt con dos riñones. El tejido renal con parches isquémicos segrega renina, que, a su vez, actúa a través de la formación de Ang II, con lo cual las nefronas no

isquémicas también retienen sal y agua. Este tipo de hipertensión es más frecuente que la causada por la constricción de las arterias renales principales o la coartación aórtica, especialmente en pacientes mayores con ateroesclerosis.

La toxemia del embarazo (preeclampsia) se asocia a hipertensión

Aunque se desconocen las causas exactas de la hipertensión en la preeclampsia, muchos fisiólogos opinan que se debe a isquemia de la placenta, que libera factores tóxicos que son los causantes de muchas de las manifestaciones de este trastorno, como la disfunción endotelial, la natriuresis por presión por el deterioro renal y la hipertensión en la madre.

Otra anomalía patológica que puede contribuir a la hipertensión en la preeclampsia es un proceso autoinmunitario que provoca el *engrosamiento de las membranas glomerulares renales*, que también reduce el coeficiente de filtración glomerular capilar y la tasa de filtración de líquidos desde los glomérulos hacia los túbulos renales.

Las causas de la hipertensión primaria (esencial) en el ser humano son desconocidas

Entre el 25 y el 30% de los adultos de países industrializados tienen presión arterial alta, si bien la incidencia de la hipertensión es mayor entre los ancianos. La causa precisa de la hipertensión en el 90% de esas personas es desconocida, y este tipo de hipertensión se denomina *hipertensión primaria o esencial*.

Aunque tampoco se conocen las causas exactas de la hipertensión primaria, el *exceso de ganancia de peso* y la *vida sedentaria* parecen desempeñar un papel importante. Los estudios de diferentes poblaciones sugieren que el exceso de ganancia de peso y la obesidad supone hasta el 65-75% del riesgo de desarrollar hipertensión primaria. La mayoría de los pacientes con hipertensión

que son obesos o tienen sobrepeso presentan cambios importantes en la función renal y desarrollan hipertensión primaria lentamente con el tiempo. La obesidad es también un importante factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo II que, junto con la hipertensión, puede causar una lesión renal progresiva, elevando aún más la presión arterial para, en algunos pacientes, causar una nefropatía grave. El tratamiento eficaz de la hipertensión con fármacos que mejoren la capacidad del riñón para excretar sal y agua con presiones sanguíneas más bajas puede frenar la progresión de las enfermedades renales y cardiovasculares.

Resumen de los sistemas con múltiples aspectos integrados de regulación de la presión arterial (p. 243)

Está claro que la presión arterial está regulada por varios sistemas, cada uno de los cuales realiza una función específica. Algunos son más importantes para la regulación aguda de la presión arterial y reaccionan con rapidez, en segundos o minutos. Otros responden en un período de minutos u horas. Algunos sistemas proporcionan una regulación de la presión arterial a largo plazo, durante días, meses o años.

Los reflejos nerviosos son mecanismos rápidos de control de la presión arterial

Los tres reflejos nerviosos que actúan con rapidez (en segundos) son: 1) *el mecanismo de retroalimentación de los barorreceptores;* 2) *el mecanismo de isquemia en el sistema nervioso central,* y 3) *el mecanismo de quimiorreceptores*. Estos mecanismos son potentes en la prevención del descenso agudo de la presión arterial (p. ej., durante una hemorragia importante). También actúan en la prevención del incremento excesivo de la presión arterial, como podría ocurrir en respuesta a una transfusión de sangre excesiva.

Mecanismos de control de la presión que actúan después de muchos minutos

Hay tres mecanismos importantes para el control de la presión arterial que actúan después de varios minutos tras un cambio agudo de la presión: 1) *el mecanismo vasoconstrictor de renina-angiotensina;* 2) *la relajación de la vasculatura ante el estrés,* y 3) *el desplazamiento de*

líquidos a través de las paredes del tejido capilar, que entran y salen de la circulación para reajustar el volumen de sangre según se precise.

Ya hemos descrito la función del sistema vasoconstrictor renina-angiotensina. El *mecanismo de relajación ante el estrés* se demuestra en el ejemplo siguiente: cuando la presión de los vasos sanguíneos se eleva demasiado, estos se estiran y se mantienen cada vez más estirados durante minutos u horas. Como consecuencia, aumenta la capacidad vascular de los vasos y la presión de estos desciende a la normalidad.

El *mecanismo de desplazamiento de líquidos desde los capilares* significa que, cuando la presión de los capilares desciende demasiado en algún momento, el líquido se absorbe desde los tejidos a la circulación a través de las membranas capilares, con lo que aumenta el volumen de sangre y ayuda a la presión arterial a volver a la normalidad. Por el contrario, cuando la presión capilar aumenta demasiado, se pierde líquido de la circulación, con lo que se reduce el volumen de sangre y desciende la presión arterial.

La regulación de la presión arterial a largo plazo implica el mecanismo de retroalimentación de líquidos renal-corporal

El mecanismo de control de la presión del líquido renal-corporal tarda varias horas en comenzar a mostrar una respuesta significativa, pero después actúa potentemente para controlar la presión arterial a lo largo de días, semanas y meses. Mientras la función renal se mantenga inalterada, las alteraciones que tienden a alterar la presión arterial, como el aumento de la resistencia periférica total, tienen un efecto mínimo en la presión arterial en períodos prolongados de tiempo. Los factores que alteran la capacidad de los riñones de excretar sal y agua pueden causar cambios a largo plazo en la presión arterial. Si se le da tiempo suficiente, este mecanismo controla la presión arterial a un nivel que proporciona la eliminación normal de sal y agua por los riñones.

Hay muchos factores que afectan al mecanismo de retroalimentación de líquidos renal-corporal y, por tanto, al control a

largo plazo de la presión arterial. Uno de los más importantes es el sistema renina-angiotensina, que permite que la persona tenga una ingestión de sal muy baja o muy alta con cambios mínimos de su presión arterial. Por tanto, el control de la presión arterial comienza con cambios en el estilo de vida relacionados con el control nervioso de la presión, y después continúa con el mantenimiento de las características de control intermedio de la presión para, por último, estabilizar la presión a largo plazo utilizando el mecanismo de control de líquidos renal-corporal.

Capítulo 20: Gasto cardíaco, retorno venoso y su regulación

El *gasto cardíaco* es la cantidad de sangre que bombea el corazón hacia la aorta cada minuto. También representa la cantidad de sangre que fluye por la circulación periférica y transporta las sustancias desde y hacia los tejidos. El gasto cardíaco de un adulto normal es de unos 5 l/min, y el índice cardíaco, que es el gasto cardíaco por metro cuadrado de superficie corporal, es 3 l/min/m^2.

El *retorno venoso* es la cantidad de flujo sanguíneo por minuto que vuelve desde las venas hacia la aurícula derecha y es igual al gasto cardíaco, excepto por algunos latidos en un momento en que la sangre se almacena temporalmente o se retira del corazón y los pulmones.

Control del gasto cardíaco por el retorno venoso: mecanismo de Frank-Starling del corazón (p. 245)

En ausencia de cambios sustanciales en la fuerza de contracción, el gasto cardíaco está controlado normalmente por factores que afectan al retorno venoso. Uno de los factores reguladores más importantes del retorno venoso es el metabolismo tisular, cuyo incremento provoca vasodilatación local que, a su vez, disminuye la resistencia periférica total y, por tanto, aumenta el retorno venoso. Este aumento del retorno venoso eleva la presión de llenado diastólica en los ventrículos, que, a su vez, incrementa la fuerza de contracción ventricular. Este mecanismo para el aumento de la capacidad de bombeo cardíaco se conoce como *ley de Frank-Starling del corazón,* según la cual, cuando aumenta la cantidad de flujo sanguíneo hacia el corazón, se produce un estiramiento de las paredes de las cámaras cardíacas. Como consecuencia del estiramiento, el músculo cardíaco se contrae con una fuerza mayor, por lo que vacía mejor el exceso de sangre que ha entrado con el retorno venoso.

Un concepto importante que se puede aprender de la ley de Frank-Starling es que, excepto en lo que se refiere a los cambios momentáneos, el gasto cardíaco es igual al retorno venoso. Por tanto, los factores que controlan el retorno venoso también controlan el gasto cardíaco. Si no fuera así (p. ej., si el gasto cardíaco fuera mayor que el retorno venoso) los pulmones se vaciarían rápidamente de sangre. Por el contrario, si el gasto cardíaco fuera menor que el retorno venoso, la vasculatura pulmonar se llenaría rápidamente de sangre.

Cuando el incremento retorno venoso aumenta, el estiramiento de la aurícula derecha provoca dos reflejos que ayudan a incrementar el gasto cardíaco. En primer lugar, el estiramiento del nódulo sinusal provoca un efecto directo en la ritmicidad del nódulo, aumentando la frecuencia cardíaca hasta en un 10-15%, lo cual facilita el bombeo

de la sangre extra que está volviendo al corazón. En segundo lugar, el estiramiento extra de la aurícula derecha provoca un *reflejo de Bainbridge,* con impulsos que primero llegan al centro vasomotor y después vuelven al corazón mediante los nervios simpáticos y los vagos. Este reflejo provoca el aumento de la frecuencia cardíaca, lo que ayuda aún más a bombear el exceso del retorno venoso. Junto con el mecanismo de Frank-Starling, este reflejo ayuda a mantener los volúmenes de las cámaras cardíacas en los límites normales.

La regulación del gasto cardíaco es la suma de la regulación del flujo sanguíneo en todos los tejidos

Como el retorno venoso es la suma de todos los flujos sanguíneos del tejido local, cualquier factor que afecte al flujo sanguíneo tisular también afecta al retorno venoso y al gasto cardíaco.

El metabolismo local es una de las vías principales por las que se puede modificar el flujo sanguíneo tisular. Por ejemplo, si el músculo bíceps del brazo derecho se usa reiteradamente para levantar un peso, el metabolismo del músculo aumentará rápidamente, provocando una rápida vasodilatación local. El flujo sanguíneo hacia ese músculo aumenta, lo que, a su vez, aumenta el retorno venoso y el gasto cardíaco. Es notable que el aumento del gasto cardíaco se dirija principalmente al área de aumento del metabolismo, el bíceps, debido a su vasodilatación.

Los cambios del gasto cardíaco pueden predecirse mediante la ley de Ohm

Esta ley, aplicada a la circulación, puede expresarse mediante la siguiente relación:

$$\text{Gasto cardíaco} = \frac{(\text{presión arterial} - \text{presión en la aurícula derecha})}{\text{resistencia periférica total}}$$

Si la presión en la aurícula derecha es igual a su valor normal de 0 mmHg, la relación puede simplificarse en la siguiente ecuación:

$$\text{Gasto cardíaco} = \frac{\text{presión arterial}}{\text{resistencia periférica total}}$$

Si volvemos al ejemplo del incremento del metabolismo total en un tejido periférico, el aumento del consumo de oxígeno que se produce provoca vasodilatación local con descenso de la resistencia periférica total, lo que aumenta el aporte de oxígeno a los tejidos, el retorno venoso y el gasto cardíaco. Si la presión arterial es constante, el gasto cardíaco a largo plazo varía inversamente con la resistencia periférica total. En definitiva, el descenso de la resistencia periférica total aumenta el gasto cardíaco, y el incremento de la resistencia periférica total lo disminuye.

El gasto cardíaco máximo que alcanza el corazón está limitado por la meseta de la curva del gasto cardíaco (p. 247)

La *curva del gasto cardíaco,* en la que el gasto cardíaco se representa como función de la presión en la aurícula derecha, se ve afectada por varios factores que modifican el nivel de la meseta de esta curva. Algunos de esos factores son los siguientes:

- Aumento de la estimulación simpática, que eleva la meseta.
- Descenso de la estimulación parasimpática, que eleva la meseta.
- Hipertrofia cardíaca, que eleva la meseta.
- Infarto de miocardio, que desciende la meseta.
- Valvulopatía cardíaca por una válvula estenótica o insuficiente, que desciende la meseta.
- Alteraciones del ritmo cardíaco, que pueden descender la meseta.

Elevación y disminución patológica del gasto cardíaco (p. 248)

Un gasto cardíaco alto casi siempre se debe al descenso de la resistencia periférica total

Una característica distintiva de muchas afecciones que cursan con un gasto cardíaco por encima de lo normal es que son consecuencia del descenso crónico de la resistencia periférica total. Entre esas afecciones se encuentran las siguientes:

- *Beriberi* provocado por la deficiencia de tiamina, y el descenso de la capacidad de los tejidos de usar algunos nutrientes celulares provoca una intensa vasodilatación, descenso de la resistencia periférica total y aumento del gasto cardíaco.
- *Fístula arteriovenosa (cortocircuito)* debida a la creación de una apertura directa entre una arteria y una vena, lo cual disminuye la resistencia periférica total y, asimismo, aumenta el gasto cardíaco.
- *Hipertiroidismo* que provoca un aumento de la utilización de oxígeno, lo que a su vez libera productos vasodilatadores que disminuyen la resistencia periférica total y aumentan el gasto cardíaco.
- *Anemia*, que reduce la resistencia periférica total debido a: 1) la reducción de aporte de oxígeno a los tejidos, que provoca vasodilatación, y 2) el descenso de la viscosidad sanguínea debido a la falta de eritrocitos. Por tanto, el gasto cardíaco aumenta.

El bajo gasto cardíaco puede deberse a factores cardíacos o periféricos

El infarto de miocardio grave, una valvulopatía grave, la miocarditis, el taponamiento cardíaco y algunas alteraciones metabólicas disminuyen el gasto cardíaco al bajar la meseta de la curva del gasto cardíaco (v. capítulo 22).

Los siguientes factores periféricos pueden reducir el retorno venoso y, por tanto, disminuir el gasto cardíaco:

- Descenso del volumen sanguíneo.
- Dilatación venosa aguda, que provoca reserva venosa.
- Obstrucción de grandes venas.
- Reducción de la masa de los tejidos, especialmente de la masa del músculo esquelético.
- Disminución de la tasa metabólica tisular.

Un análisis cuantitativo de la regulación del gasto cardíaco (p. 250)

La curva del gasto cardíaco se usa para describir la capacidad del corazón de incrementar el gasto cuando aumenta la presión en la aurícula derecha. La figura 20-1 muestra la intersección de la curva del gasto cardíaco con dos curvas de retorno venoso, cuando la curva del gasto cardíaco alcanza su meseta a los 13 l/min. Esta es una curva de gasto cardíaco normal; la estimulación simpática eleva la meseta de esta curva, mientras que la inhibición simpática o el descenso de la función cardíaca reducen su nivel.

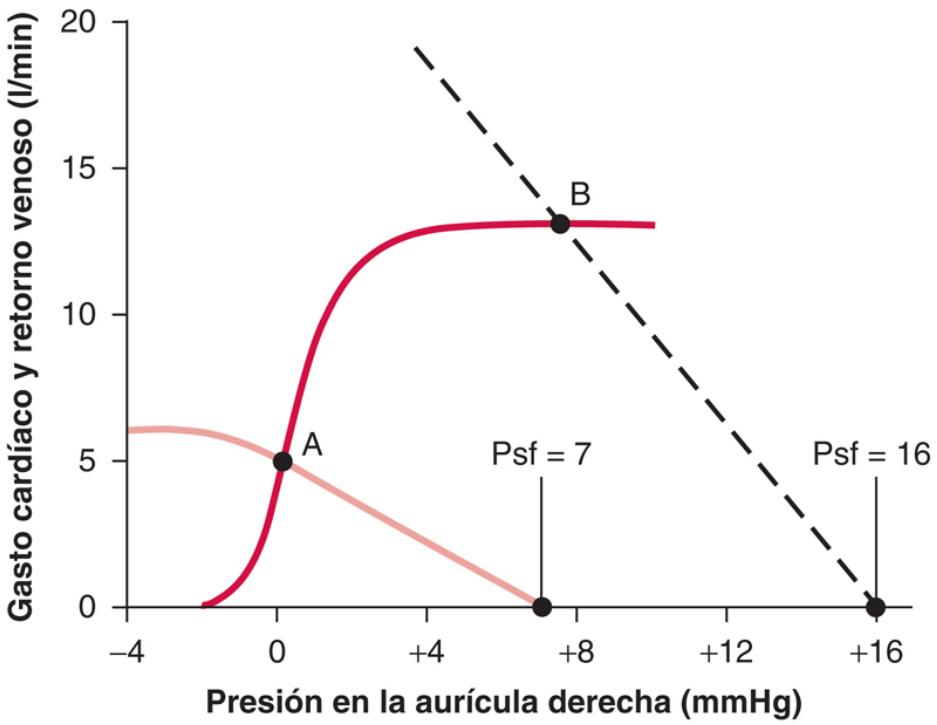


FIGURA 20-1 Las dos *líneas continuas* muestran un análisis del gasto cardíaco y la presión en la aurícula derecha cuando las curvas de gasto cardíaco y retorno venoso son normales. La transfusión de una cantidad de sangre igual al 20% del volumen de sangre hace que la curva del retorno venoso se convierta en la *línea discontinua*. En consecuencia, el gasto cardíaco y la presión en la aurícula derecha se desplazan desde el punto A al punto B. *Psf,* presión media del llenado sistémico.

La curva de gasto cardíaco normal (v. fig. 20-1) se traza con una presión intrapleural de –4 mmHg (la presión externa normal en el exterior del corazón). A medida que aumenta la presión intrapleural, el corazón tiende a colapsarse, particularmente las aurículas. Por ejemplo, si la presión intrapleural aumenta de –4 mmHg a –1 mmHg, el volumen de la aurícula derecha disminuye. Para que el tamaño de la aurícula derecha vuelva a la normalidad, se necesitan otros 3 mmHg de presión en la aurícula derecha para superar los 3 mmHg extra de la presión intrapleural. Por tanto, la curva del gasto cardíaco se desplaza hacia la derecha exactamente 3 mmHg. La curva del gasto cardíaco puede desplazarse hacia la derecha o hacia la izquierda, por varios factores:

- *La inspiración normal,* que desplaza la curva hacia la izquierda.
- *La espiración normal,* que desplaza la curva hacia la derecha.
- *La respiración con presión negativa,* que desplaza la curva hacia la izquierda.
- *La respiración con presión positiva,* que desplaza la curva hacia la derecha.
- *La apertura de la caja torácica,* que desplaza la curva hacia la derecha y aumenta la presión intrapleural hasta 0 mmHg (presión atmosférica).
- *El taponamiento cardíaco,* que desplaza la curva hacia la derecha y la rota hacia abajo en un grado que depende de la cantidad de líquido que contiene el saco pericárdico.

La curva de retorno describe la relación entre el retorno venoso y la presión en la aurícula derecha

La curva del *retorno venoso normal* (v. fig. 20-1, línea rosa continua) se cruza con la curva del gasto cardíaco normal en el punto A, una presión en la aurícula derecha de 0 mmHg; esta es la presión normal en esa cámara. La media de la presión de llenado sistémico (Psf) se localiza en el punto en que la curva del retorno venoso se cruza con el eje de abscisas; esta presión tiene un valor de 7 mmHg.

La presión de llenado sistémico media mide el grado de llenado sanguíneo del sistema circulatorio

La presión de llenado sistémico media es proporcional a la cantidad de volumen de sangre que excede el volumen vascular sin tensión y es inversamente proporcional a la distensibilidad vascular total. Una disminución en la distensibilidad vascular total aumenta así la presión de llenado sistémico media si el volumen vascular no cambia. La distensibilidad vascular total es sensible a cambios en la distensibilidad arterial y venosa, aunque es mucho más sensible a los cambios en la distensibilidad venosa. La pendiente de la porción lineal de la curva de retorno venoso es igual a 1 dividido por la resistencia al retorno venoso. Si se conoce la presión media de

llenado sistémico, el retorno venoso puede determinarse con la siguiente relación:

$$\text{Retorno venoso} = \frac{\left(\begin{array}{c}\text{presión de llenado}\\ \text{sistémico medio}\end{array} - \begin{array}{c}\text{presión en la}\\ \text{aurícula derecha}\end{array}\right)}{\text{resistencia al retorno venoso}}$$

El numerador de esta fórmula es igual al gradiente de presión para el retorno venoso, que es la presión media de los vasos periféricos que se dirigen al corazón. Por tanto, si el gradiente de presión del retorno venoso aumenta, el retorno venoso también lo hace.

En la figura 20-1, la línea de puntos del retorno venoso representa una situación con exceso de volumen de sangre. Esta hipervolemia aumentó la presión de llenado sistémico media hasta los 16 mmHg y disminuyó la resistencia al retorno venoso, debido a que el exceso del volumen de sangre distendió los vasos sanguíneos y disminuyó su resistencia.

La resistencia al retorno venoso es la resistencia promedio entre los vasos periféricos y el corazón

La resistencia venosa es un importante determinante de la resistencia al retorno venoso: si la resistencia venosa aumenta, la sangre queda retenida en las venas intensamente distensibles y la presión venosa aumenta en una pequeña cantidad. Por tanto, el retorno venoso disminuye de forma espectacular.

La curva de retorno venoso se desplaza hacia arriba y hacia la derecha durante la estimulación simpática, y hacia abajo y hacia la izquierda durante la inhibición simpática o cuando disminuye la volemia. La curva de gasto cardíaco se eleva muchísimo durante la estimulación simpática. Cuando se combina con esta curva de retorno venoso desplazada hacia arriba y hacia la derecha, el gasto cardíaco aumenta mucho. La estimulación simpática también aumenta la resistencia venosa, que, por sí sola, aumenta la resistencia al retorno venoso, aunque la presión media del llenado

sistémico aumenta incluso más y, por tanto, el retorno venoso también aumenta.

Métodos para medir el gasto cardíaco (p. 256)

El gasto cardíaco puede estimarse usando varios métodos, como los siguientes:

- Flujometría electromagnética.
- Flujometría ultrasónica.
- Método de dilución del indicador.
- Método de oxígeno de Fick.
- Ecocardiografía.
- Bioimpedancia eléctrica torácica.

El procedimiento de Fick puede usarse para calcular el gasto cardíaco con la siguiente relación:

$$\text{Gasto cardíaco (l/min)} = \frac{\text{oxígeno absorbido en los pulmones (ml/min)}}{\text{diferencia arteriovenosa de oxígeno (ml/l de sangre)}}$$

Con esta técnica, se extrae una muestra de sangre venosa de la arteria pulmonar, y la muestra de sangre arterial se obtiene de cualquier arteria del cuerpo.

Capítulo 21: Flujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco durante el ejercicio; la circulación coronaria y la cardiopatía isquémica

El flujo sanguíneo aumenta mucho en el músculo esquelético durante el ejercicio (p. 259)

Durante el reposo, el flujo sanguíneo a través del músculo esquelético es de 3-4 ml/min/100 g de músculo. Durante el ejercicio, el flujo puede aumentar entre 15 y 25 veces y el gasto cardíaco puede aumentar hasta seis o siete veces. Este aumento del flujo sanguíneo es necesario para aportar nutrientes extra al músculo en ejercicio y llevarse los subproductos metabólicos de la contracción muscular. Durante la contracción del músculo esquelético, el flujo sanguíneo del músculo desciende mucho (debido a la compresión mecánica de los vasos), pero aumenta con rapidez entre las contracciones.

Los factores vasodilatadores aumentan el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético durante el ejercicio

La contracción muscular aumenta la tasa metabólica tisular, lo cual, a su vez, reduce rápidamente la *concentración de oxígeno* en los tejidos y provoca la dilatación de los vasos. El músculo esquelético libera durante el ejercicio factores vasodilatadores, como los siguientes:

- Adenosina.
- Iones potasio.
- Iones hidrógeno.
- Ácido láctico.
- Dióxido de carbono.

La activación simpática reduce el flujo sanguíneo en el músculo esquelético

Durante la estimulación simpática masiva, como sucede durante el shock circulatorio, el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético

puede disminuir hasta tan solo una cuarta parte de lo normal. Esto se debe a efectos directos de la estimulación nerviosa simpática y a la liberación por la médula suprarrenal de noradrenalina y adrenalina. La estimulación nerviosa simpática y la liberación de noradrenalina desde las suprarrenales estimulan predominantemente los receptores α-adrenérgicos, y la liberación de adrenalina desde las suprarrenales estimula predominantemente los receptores β-adrenérgicos. La estimulación de los receptores α provoca vasoconstricción, mientras que la de los receptores β periféricos causa vasodilatación.

Los cambios cardiovasculares que se producen durante el ejercicio liberan más nutrientes y eliminan mayores cantidades de metabolitos del músculo en ejercicio

Los cambios cardiovasculares que se producen durante el ejercicio son los siguientes:

- La *descarga simpática masiva,* que aumenta la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción y provoca la constricción arteriolar y venoconstricción en la mayor parte de la vasculatura, excepto en el músculo durante el ejercicio, el cerebro y el lecho coronario.
- El *descenso de los impulsos parasimpáticos,* lo que también aumenta la frecuencia cardíaca.
- La *vasodilatación local en el músculo en ejercicio,* lo que disminuye la resistencia al retorno venoso.
- El *aumento de la presión de llenado sistémico media,* debido, principalmente, a la venoconstricción, pero también a la constricción arteriolar.
- El *aumento del retorno venoso y del gasto cardíaco* como consecuencia del aumento de la presión media del llenado sistémico, el descenso de la resistencia al retorno venoso y el aumento de la fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca.
- El *aumento de la presión arterial media,* un resultado importante del aumento de la actividad simpática durante el ejercicio.

La causa de esta presión elevada es: 1) la constricción arteriolar y de pequeñas arterias excepto en el músculo en ejercicio; 2) el aumento de la actividad de bombeo por el corazón y la frecuencia cardíaca, y 3) el aumento de la presión media del llenado sistémico.

El aumento de la presión arterial puede ser de tan solo 20 a 80 mmHg, dependiendo del tipo de ejercicio realizado. Cuando el ejercicio se realiza en condiciones de tensión, por ejemplo isométricas, durante las cuales gran parte de los músculos están contraídos durante un largo período de tiempo, se produce un importante aumento de la presión arterial. Durante un ejercicio más isotónico, como nadar o correr, el aumento de la presión arterial es mucho menor.

Si se impide el aumento de la presión arterial durante el ejercicio, como en un paciente con deterioro del sistema nervioso simpático, el gasto cardíaco aumenta solo un tercio de lo que lo haría normalmente. Cuando la presión arterial puede aumentar con normalidad, el flujo sanguíneo aumenta normalmente 20 veces en el músculo esquelético desde 1 l/min en reposo hasta 20 l/min durante el ejercicio. Si se impide el aumento de la presión arterial durante el ejercicio, el flujo sanguíneo del músculo esquelético raramente aumenta más de ocho veces.

El aumento de la presión arterial colabora con el aumento del flujo sanguíneo al: 1) empujar la sangre a través del sistema arterial y de vuelta hacia el corazón, y 2) dilatar las arteriolas, lo que reduce la resistencia periférica total y permite que más sangre fluya a través del músculo esquelético y de vuelta al corazón.

Circulación coronaria (p. 262)

El flujo sanguíneo coronario en reposo es de 225 ml/min y puede aumentar en tres o cuatro veces durante el ejercicio. El flujo coronario llega al músculo cardíaco principalmente a través de la *arteria coronaria izquierda,* que irriga la mayor parte del ventrículo izquierdo, y de la *arteria coronaria derecha,* que irriga el ventrículo derecho y la parte posterior del ventrículo izquierdo. Al igual que en el músculo esquelético, el flujo hacia el músculo cardíaco disminuye durante la contracción muscular, que en el corazón coincide con la sístole. El flujo disminuye especialmente en una gran cantidad de los vasos subendocárdicos porque se encuentran en la porción media del músculo cardíaco. El descenso del flujo es mucho menor en los vasos superficiales, los *vasos epicárdicos,* durante la sístole.

El metabolismo local es el principal factor de control del flujo coronario

Cuando aumenta la actividad del músculo cardíaco y disminuye la concentración de oxígeno se liberan varios factores vasodilatadores, como los siguientes:

- Adenosina.
- Compuestos de fostato de adenosina.
- Iones potasio.
- Iones hidrógeno.
- Dióxido de carbono.
- Bradicinina.
- Prostaglandinas.

La liberación de esos factores vasodilatadores tiene lugar en respuesta a los cambios del metabolismo local y es un regulador importante del flujo coronario. La mayoría de esos mismos factores contribuyen a la vasodilatación en el músculo esquelético en

ejercicio. Uno de los factores reguladores del flujo coronario más importante es la adenosina. También se producen algunos efectos simpáticos sobre el flujo coronario, aunque comparado con los factores vasodilatadores, los efectos simpáticos del flujo coronario son más bien pequeños. Los vasos epicárdicos tienen una preponderancia de receptores α y, en consecuencia, están contraídos durante la estimulación simpática. Por el contrario, las arterias subendocárdicas cuentan con más receptores β y están vasodilatadas durante la estimulación simpática. El efecto global de la estimulación simpática es un pequeño descenso del flujo coronario.

El control del flujo coronario es importante porque es necesaria la constancia del aporte de oxígeno para el metabolismo cardíaco normal. El metabolismo de la grasa, que necesita oxígeno, aporta normalmente el 70% de la energía al corazón. En condiciones de isquemia moderada, la glucólisis anaerobia puede aportar energía para el metabolismo cardíaco.

La cardiopatía isquémica es la responsable del 35% de las muertes en EE. UU. cada año

La ateroesclerosis es la principal causa de cardiopatía isquémica

Las personas con una predisposición genética a la ateroesclerosis y las que tienen sobrepeso o son obesas con diabetes mellitus e hipertensión presentan también un riesgo alto de desarrollar ateroesclerosis. Las etapas de desarrollo de la ateroesclerosis y sus efectos en el corazón son los siguientes:

1. Se depositan grandes cantidades de colesterol bajo el endotelio en las arterias de todo el cuerpo, incluidas las arterias coronarias.
2. Después, el tejido fibroso invade esas áreas.
3. Este cambio va seguido de una etapa de necrosis.
4. Por último, se produce una etapa de calcificación.

5. El resultado final es el desarrollo de la placa ateroesclerótica, que puede protruir en la luz del vaso. La superficie irregular de la placa inicia la formación de coágulos de sangre.
6. El coágulo de sangre se denomina *trombo* y puede ocluir parcial o totalmente los vasos coronarios.
7. El coágulo que se desprende y fluye distalmente constituye una *embolia*.
8. Un trombo o una embolia pueden bloquear totalmente el flujo sanguíneo hacia un área del corazón, lo que provoca la muerte (infarto) de tejido miocárdico.
9. El resultado final es un infarto de miocardio.

Cuando la ateroesclerosis contrae lentamente los vasos coronarios a lo largo de muchos años, se desarrollan vasos colaterales que mantienen el flujo coronario en un nivel casi normal. El desarrollo de estos vasos puede evitar o incluso posponer un infarto de miocardio durante muchos años.

Los espasmos coronarios también pueden causar un infarto de miocardio

El espasmo coronario causa la oclusión temporal de los vasos coronarios y, por tanto, un infarto de miocardio. La causa del espasmo puede ser la irritación de un vaso, pero también pueden serlo la irregularidad de la placa ateroesclerótica, los reflejos nerviosos o factores circulantes. El espasmo coronario también se produce en vasos que no tienen daños ateroescleróticos.

Después de un infarto agudo grave puede sobrevenir la muerte

Hay varias causas de muerte después de un infarto de miocardio:

- Descenso del gasto cardíaco.
- Edema de pulmón.
- Fibrilación ventricular.
- Rotura del corazón.

El *descenso del gasto cardíaco* se produce después del infarto de miocardio porque la masa de tejido cardíaco que se contrae se ha reducido. El debilitamiento puede avanzar, ya que parte del músculo isquémico sobresale hacia el exterior cuando aumenta la presión intraventricular en la sístole; es el denominado *estiramiento sistólico*. Si se daña una parte importante del corazón, el gasto cardíaco puede disminuir a niveles muy bajos, lo que puede reducir la presión arterial. A su vez, el descenso de la presión reduce el flujo coronario y debilita aún más el corazón. Este ciclo vicioso de acontecimientos se denomina *shock cardiógeno*.

Si el corazón izquierdo sufre daños intensos, la sangre se acumula en el sistema pulmonar y provoca *edema de pulmón*. En esta situación, la presión capilar aumenta y puede provocar la fuga de líquido hacia el intersticio pulmonar. Este edema impide la correcta oxigenación de la sangre, provoca la acumulación de dióxido de carbono y puede ser mortal.

El momento más peligroso de la *fibrilación ventricular,* o la contracción descoordinada de los ventrículos, suele tener lugar en los 10 min posteriores al infarto de miocardio. Los siguientes factores aumentan la tendencia del corazón a fibrilar:

- *Aumento de la concentración de potasio extracelular* como consecuencia de la pérdida de potasio desde el músculo cardíaco isquémico.
- *Corriente de lesión* desde la zona infartada.
- *Aumento de la irritabilidad del músculo cardíaco* como consecuencia de los reflejos simpáticos que se presentan después de un infarto de miocardio.
- *Movimientos circulares,* que aparecen durante la dilatación del corazón después de un infarto de miocardio, y aumentan la longitud de la vía de estimulación para la conducción cardíaca.

La *rotura del corazón* es otra causa de muerte después de un infarto de miocardio. Si el estiramiento sistólico es importante después de un infarto, esa zona a veces se rompe y provoca una rápida pérdida

de sangre en la zona pericárdica. Se produce un taponamiento cardíaco que disminuye mucho el gasto cardíaco porque el corazón no puede llenarse debidamente durante la diástole.

El tratamiento adecuado de un paciente con infarto de miocardio con frecuencia conlleva la recuperación de la función miocárdica

Si el paciente sobrevive al período crítico inicial después del infarto de miocardio, el tratamiento médico adecuado mejora la probabilidad de recuperación. Cuando se produce un infarto, el tejido necrótico central en la zona dañada del miocardio va siendo reemplazado gradualmente por tejido fibroso, mientras que en las fases iniciales de la recuperación de un infarto de miocardio el tejido del borde del infarto solo recibe la cantidad mínima de flujo sanguíneo necesaria para prevenir la muerte del tejido. Cualquier aumento de la actividad cardíaca puede hacer que el tejido normal robe el flujo sanguíneo del tejido marginal, con un *síndrome de robo coronario*. Esta situación puede causar isquemia tisular en los bordes del infarto e incluso la muerte. Por tanto, es fundamental que los pacientes mantengan reposo completo en cama después de tener un infarto de miocardio. Además, a los pacientes suele administrárseles oxígeno durante la recuperación, lo que podría aumentar un poco el aporte del oxígeno al corazón y mejorar la función cardíaca. Tras semanas o meses, parte del tejido cardíaco normal se hipertrofia y la función cardíaca puede volver a la normalidad.

En ocasiones, la función cardíaca vuelve prácticamente a la normalidad después de la recuperación de un infarto de miocardio extenso, si bien en la mayoría de los casos se mantiene por debajo de lo normal. La reserva cardíaca disminuye significativamente por debajo de la reserva normal del 300%, lo que significa que el corazón puede bombear normalmente un 300% más de sangre por minuto de la necesaria en reposo. Aunque el gasto cardíaco en reposo puede ser normal después de la recuperación parcial de un infarto de miocardio, la cantidad de actividad extenuante que se puede realizar es limitada.

La angina de pecho es un dolor que se origina en el corazón

En muchos casos, los pacientes con corazones recuperados parcialmente y los pacientes sin infarto de miocardio, pero con una cardiopatía isquémica, tienen dolor en el corazón, denominado *angina de pecho*. Este dolor sucede cuando el corazón está sobrecargado en relación con la cantidad del flujo sanguíneo coronario que recibe. Se produce isquemia cardíaca. El dolor asociado a la isquemia se percibe bajo el esternón, pero puede ser referido hacia otras zonas del cuerpo, como el brazo izquierdo, el hombro izquierdo, el cuello, la cara y, a veces, el brazo y el hombro derechos.

Este dolor anginoso se debe a la ausencia del aporte de oxígeno al corazón. Se produce glucólisis anaerobia, lo que produce ácido láctico u otros compuestos que producen dolor. Varios tratamientos útiles para el dolor de la angina y la isquemia cardíaca incluyen los siguientes:

- *Vasodilatadores nitrados,* como la nitroglicerina, que liberan el vasodilatador *óxido nítrico.*
- *β-bloqueantes,* que disminuyen la necesidad de oxígeno en el corazón durante situaciones de estrés.
- *Angioplastia coronaria,* en la que se infla un balón en una arteria coronaria que presenta una estenosis ateroesclerótica, intentando aumentar el diámetro de la luz.
- *Endoprótesis en la arteria coronaria,* que es un tubo cilíndrico de acero inoxidable con mallas que se coloca en una arteria coronaria ateroesclerótica después de la angioplastia para mantener la arteria permeable.
- *Cirugía de derivación coronaria,* durante la cual se conectan injertos vasculares desde la aorta hacia un punto de la arteria coronaria distal a la zona constreñida.

Capítulo 22: Insuficiencia cardíaca

El término *insuficiencia cardíaca* implica el fracaso del corazón para bombear sangre suficiente para satisfacer las necesidades del organismo. La causa es a menudo el descenso de la contractilidad miocárdica como consecuencia del descenso del flujo sanguíneo coronario o de un engrosamiento excesivo del ventrículo izquierdo que altera su llenado durante la diástole. Sin embargo, también puede deberse al daño valvular cardíaco, la presión externa alrededor del corazón, la deficiencia de vitamina B, la miocardiopatía primaria o cualquier anomalía que reduzca la eficacia del corazón como bomba.

Dinámica circulatoria en la insuficiencia cardíaca (p. 271)

La activación del sistema nervioso simpático proporciona una compensación rápida de la insuficiencia cardíaca

Inmediatamente después, el corazón sufre daños en los pacientes con insuficiencia cardíaca y la contractilidad miocárdica disminuye muchísimo, produciéndose una meseta más baja de la curva del gasto cardíaco. En pocos segundos, se activan los reflejos simpáticos y los reflejos parasimpáticos se inhiben recíprocamente al mismo tiempo. La estimulación simpática tiene dos efectos principales en la circulación:

- El corazón recibe un estímulo muy intenso.
- La vasculatura periférica se contrae.

Con la estimulación simpática, el corazón se torna una bomba más potente y la frecuencia cardíaca aumenta, lo que eleva la meseta de la curva del gasto cardíaco. Este aumento de la capacidad de bombeo del corazón permite restaurar el gasto cardíaco.

La estimulación simpática que se produce durante la insuficiencia cardíaca también aumenta el tono de los vasos sanguíneos periféricos, especialmente las venas, lo que facilita la restauración del gasto cardíaco. La presión media del llenado sistémico aumenta en 12 a 14 mmHg, favoreciendo la tendencia de la sangre a retornar hacia el corazón a pesar del aumento de la resistencia arterial y venosa.

La retención renal de sodio y agua proporciona compensación crónica de la insuficiencia cardíaca

El descenso del gasto cardíaco que se produce durante la insuficiencia cardíaca reduce la presión arterial y la diuresis, con la consecuente retención de sodio y agua y el aumento del volumen de sangre. La hipervolemia resultante aumenta la presión media del llenado sistémico y el gradiente de presión para el retorno venoso, lo que aumenta el retorno venoso. Aunque una retención de líquido moderada es beneficiosa en la insuficiencia cardíaca, cuando es excesiva puede incrementar la carga de trabajo de un corazón ya dañado y conducir a un edema grave en todo el cuerpo, que puede ser mortal.

La recuperación del corazón también facilita la restauración del gasto cardíaco durante la insuficiencia cardíaca

El proceso de recuperación cardíaca depende de los factores que iniciaron la insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, si el factor desencadenante fue un infarto de miocardio, el aporte sanguíneo a través de colaterales puede desarrollarse rápidamente después del daño cardíaco inicial. El miocardio no dañado se hipertrofia, anulando gran parte del daño cardíaco y aumentando el gasto cardíaco. La recuperación del gasto cardíaco hasta niveles normales durante períodos de tiempo prolongados se denomina *insuficiencia compensada*. La insuficiencia compensada tiene las siguientes características:

- Gasto cardíaco relativamente normal mientras la persona se mantenga en reposo y no aumente la demanda sobre el corazón.
- Aumento de la presión en la aurícula derecha, provocando la ingurgitación de las venas yugulares.
- Descenso de la reserva cardíaca.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Piel pálida o sudorosa (que se normaliza después de la recuperación).

- Sudoración y náuseas (que también se normalizan después de la recuperación).
- Falta de aire (disnea).
- Aumento de peso como consecuencia de la retención de líquidos.

Una de las características diagnósticas clave de un paciente con insuficiencia cardíaca compensada es el aumento de presión en la aurícula derecha y la distensión resultante de las venas del cuello. El aumento de presión en la aurícula derecha durante la insuficiencia cardíaca compensada se debe a que: 1) la sangre del corazón dañado se acumula en la aurícula derecha; 2) el retorno venoso aumenta por la estimulación simpática, y 3) el riñón retiene sodio y agua y, por tanto, aumenta el volumen de sangre y el retorno venoso.

Los reflejos simpáticos, el descenso de la presión arterial y la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona causan retención de sodio y agua durante la insuficiencia cardíaca

La retención de sodio y agua por los riñones durante la insuficiencia cardíaca es un factor crítico para el aumento compensador del volumen de sangre y la presión media del llenado sistémico. Las causas principales de la retención de sodio y agua son:

- El *descenso de la presión arterial,* lo que disminuye la filtración glomerular.
- La *constricción simpática de las arteriolas aferentes,* que también disminuye la filtración glomerular.
- El *aumento de la formación de la angiotensina II (Ang II),* que tiene lugar en el riñón debido al aumento de liberación de renina; el descenso de la presión arterial y del flujo sanguíneo renal, así como el aumento del estímulo simpático, contribuyen al aumento de la liberación de renina. El aumento de la concentración de Ang II en sangre contrae las arteriolas eferentes en el riñón, lo que disminuye la

presión capilar peritubular y, por tanto, favorece la retención de sodio y agua; la Ang II tiene un efecto directo en los túbulos proximales para promover la retención de sodio.

- El *aumento de la liberación de aldosterona,* que tiene lugar debido a la estimulación de la glándula suprarrenal por el aumento de la Ang II en sangre y la elevación de la concentración plasmática de potasio que tienen lugar durante la insuficiencia cardíaca. El aumento de la concentración de aldosterona provoca la retención renal de sodio en las partes distales de la nefrona.
- El *aumento de la liberación de la hormona antidiurética,* que se produce debido a la retención renal de sodio y la baja presión arterial durante la insuficiencia cardíaca. Esta hormona favorece la retención de agua en el riñón.

En caso de insuficiencia cardíaca descompensada, las respuestas compensadoras no pueden mantener el gasto cardíaco adecuado

En algunos pacientes, el corazón es demasiado débil para restaurar el gasto cardíaco hasta un nivel adecuado para mantener las necesidades nutricionales del cuerpo y hacer que los riñones excreten las cantidades necesarias de líquido diarias. Por tanto, los riñones continúan reteniendo líquido y el músculo cardíaco sigue estirándose hasta que la interdigitación de los filamentos de actina y miosina sobrepasa los niveles óptimos. La contractilidad cardíaca disminuye aún más y se cierra un círculo vicioso. Según se cree, la insuficiencia cardíaca descompensada tiene las siguientes causas:

- Los túbulos longitudinales del retículo sarcoplásmico no pueden acumular suficiente calcio, que es una de las causas básicas de la debilidad del miocardio.
- La debilidad del miocardio provoca la retención de un exceso de líquido que, a su vez, provoca el sobreestiramiento de los sarcómeros y disminuye aún más la contractilidad cardíaca.

- La retención del exceso de líquido también causa edema del miocardio, con una pared ventricular rígida que impide el llenado diastólico.
- El contenido de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas del corazón disminuye hasta niveles muy bajos, que disminuirán aún más la contractilidad cardíaca.

Hay varios tratamientos útiles en la insuficiencia cardíaca descompensada, como los siguientes:

- Uso de *diuréticos,* como la furosemida. Este agente también provoca venodilatación, que disminuye la precarga hacia el corazón.
- Uso de *fármacos cardiotónicos,* como la digital. Parece que este fármaco disminuye el transporte de calcio hacia el exterior de las células miocárdicas a través del intercambiador de sodio-calcio. Entonces se acumula más calcio en la célula, lo que aumenta la contractilidad.
- *Descenso de la ingestión de sodio y agua*. Cuando se combina con el uso de diuréticos, el descenso de la ingestión de sodio y agua reduce el exceso de líquido en el cuerpo, mejorando la función cardíaca y permitiendo el equilibrio entre la ingestión y la pérdida de líquidos a pesar del bajo gasto cardíaco.

Insuficiencia cardíaca izquierda unilateral (p. 275)

En la insuficiencia cardíaca izquierda unilateral, la sangre se acumula en los pulmones, lo que aumenta la presión capilar pulmonar y la tendencia a desarrollar *edema de pulmón.* Las características de la insuficiencia cardíaca izquierda son las siguientes:

- Aumento de la presión en la aurícula izquierda.
- Congestión pulmonar.
- Edema de pulmón, si la presión capilar pulmonar es mayor de 28 mmHg.
- La presión arterial y el gasto cardíaco se mantienen en niveles casi normales mientras el paciente se mantenga en reposo.
- Intolerancia al ejercicio, que, de intentarse, empeora el edema de pulmón.

Por el contrario, la *insuficiencia cardíaca derecha unilateral* se acompaña de un aumento de la presión en la aurícula derecha y *edema periférico.* La presión no está elevada en la aurícula izquierda y no hay edema de pulmón.

Insuficiencia cardíaca de bajo gasto: shock cardiógeno (p. 275)

El *shock cardiógeno* puede presentarse en afecciones asociadas a una función miocárdica deprimida, pero la más frecuente es el infarto de miocardio, cuando el gasto cardíaco y la presión arterial disminuyen con rapidez. El descenso de la presión arterial da lugar a un descenso del flujo coronario, lo que puede debilitar el corazón y disminuir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial. Para romper este círculo vicioso, se utilizan los siguientes tratamientos:

- Se usa *digital* para aumentar la contractilidad cardíaca.
- Se administra un fármaco *vasopresor* para aumentar la presión arterial.
- Se administra *sangre o plasma* para aumentar la presión arterial, lo que facilita el aumento del flujo coronario.
- Se puede infundir la enzima *activador del plasminógeno* tisular para disolver una trombosis coronaria si el tratamiento comienza durante o poco después de su formación.
- Se recurre a la *cirugía* para eliminar el coágulo en la arteria coronaria, a menudo en combinación con un injerto de derivación coronaria.

El edema agudo de pulmón progresivo se puede presentar en una insuficiencia cardíaca de larga evolución

Si el paciente ya tiene algún grado de edema pulmonar y algún episodio agudo deprime aún más la función ventricular izquierda, el líquido del edema de pulmón puede formarse con rapidez. Este aumento del líquido del edema reduce la oxigenación de la sangre, lo que provoca vasodilatación en los tejidos periféricos. Entonces aumenta el retorno venoso por la vasodilatación, y el aumento de la presión capilar pulmonar resultante puede dar lugar a la

acumulación de más líquido en el edema de pulmón y al descenso de la oxigenación de la sangre. El tratamiento de este ciclo de edema pulmonar requiere medidas drásticas en muchos aspectos, y en cierto modo es opuesto al del shock cardiógeno. Pueden utilizarse las siguientes opciones de tratamiento:

- Aplicación de torniquetes en ambos brazos y piernas, lo que secuestra la sangre en esas extremidades y, por tanto, reduce el volumen de sangre pulmonar y también la cantidad del edema de pulmón.
- Administración de un diurético/venodilatador de acción rápida, como furosemida.
- Administración de oxígeno en el aire respirado por el paciente.
- Administración de digital para aumentar la contractilidad cardíaca.

Aunque a veces se utilizan agentes expansores de volumen para aumentar la presión arterial en el shock cardiógeno, se utilizan medidas para reducir la volemia y disminuir el líquido del edema en los pulmones cuando el edema de pulmón es agudo y progresivo.

La reserva cardíaca disminuye en todos los tipos de insuficiencia cardíaca

La reserva cardíaca es el porcentaje de aumento del gasto cardíaco que puede alcanzarse con el ejercicio máximo.

Si un paciente con una reserva cardíaca disminuida realiza una prueba de esfuerzo, se producirán los siguientes efectos:

- Disnea (dificultad respiratoria y falta de aire).
- Cansancio muscular extremo.
- Incremento excesivo de la frecuencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal o reducida (p. 280)

La insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio o de cualquier anomalía que reduzca la función contráctil del corazón suele denominarse a menudo *insuficiencia cardíaca sistólica con fracción de eyección reducida.* La fracción de eyección (FE), con frecuencia valorada mediante ecocardiografía, es la fracción del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo expulsada con cada contracción. Una FE de 0,6 significa que con cada latido se bombea el 60% del volumen telediastólico ventricular. Se considera que los valores normales de la FE están comprendidos entre el 50 y el 70%. No obstante, cuando el corazón está debilitado por un infarto u otra alteración, la FE puede reducirse de forma importante.

La insuficiencia cardíaca puede asociarse también con una FE normal si el músculo cardíaco se ha vuelto grueso y rígido *(hipertrofia concéntrica),* de modo que el llenado de los ventrículos durante la diástole se ve deteriorado y los ventrículos retienen un volumen de sangre inferior al normal. En estas condiciones, la cantidad total de sangre bombeada por el corazón es insuficiente para cumplir las necesidades del cuerpo aun cuando el corazón bombee con una FE normal, o incluso aumentada. Esta situación se denomina *insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada,* y a menudo sucede en pacientes mayores, especialmente en los obesos y que padecen diabetes mellitus e hipertensión como parte de una constelación de trastornos conocida como *síndrome cardiometabólico.* Más del 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca la presentan con una fracción de eyección conservada.

La «insuficiencia cardíaca de alto gasto» puede producirse incluso en un corazón normal que esté sobrecargado (p. 280)

En muchos tipos de insuficiencia cardíaca de alto gasto, la capacidad de bomba del corazón no está disminuida, pero existe una sobrecarga por un retorno venoso excesivo. Frecuentemente, esta afección se debe a una anomalía circulatoria que disminuye drásticamente la resistencia periférica total, como por ejemplo, las siguientes:

- Fistulas arteriovenosas.
- Beriberi. La falta de vitamina B, especialmente de tiamina, en pacientes con esta afección disminuye en gran medida la resistencia periférica, lo que aumenta el retorno venoso. Además, la contractilidad cardíaca se reduce, aunque el gasto cardíaco se mantiene elevado debido al aumento del retorno venoso.
- Tirotoxicosis. El aumento del metabolismo como consecuencia del aumento de la hormona tiroidea provoca un descenso de la resistencia periférica total y un aumento del retorno venoso. La curva del gasto cardíaco está disminuida debido a un músculo cardíaco debilitado, pero el gasto cardíaco aún se mantiene elevado debido al aumento del retorno venoso hacia el corazón.

Capítulo 23: Válvulas y tonos cardíacos; cardiopatías valvulares y congénitas

Tonos cardíacos (p. 283)

Escuchar los ruidos del corazón es uno de los métodos más antiguos utilizados para examinar a los pacientes. Los tonos cardíacos se asocian al *cierre de las válvulas cardíacas* y no se producen cuando se abren, excepto un chasquido mitral que a veces puede oírse cuando se abre esa válvula.

Cuando se escucha un corazón normal con un estetoscopio se oye un sonido que se puede describir como un «lub, dub, lub, dub». El «lub» se asocia al cierre de las válvulas auriculoventriculares (AV) al comienzo de la sístole, y el «dub» se asocia al cierre de las válvulas aórtica y pulmonar al final de la sístole.

El primer tono cardíaco está asociado con el cierre de las válvulas auriculoventriculares

La vibración de las válvulas tensas y la sangre circundante, la pared ventricular y los vasos mayores alrededor del corazón causan el primer tono cardíaco. El cierre de esas válvulas al comienzo de la sístole se debe a los efectos de la contracción ventricular, que aumenta la presión intraventricular y crea un flujo retrógrado de la sangre contra las válvulas AV. Cuando esas válvulas se cierran, la vibración de vaivén de las valvas elásticas de la válvula y las cuerdas tendinosas provoca la reverberación de la sangre circundante y las paredes ventriculares. La válvula mitral se cierra primero, seguida por la válvula tricúspide.

El segundo tono cardíaco está asociado con al cierre de las válvulas aórtica y pulmonar

El segundo tono cardíaco tiene lugar al final de la sístole, cuando la energía total de la sangre en los ventrículos es menor que en la aorta y la arteria pulmonar. Esto provoca el cierre de las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) y que vuelva a comenzar la vibración de las valvas de la válvula y la sangre circundante, la

pared ventricular y los vasos sanguíneos. Cuando la vibración de esas estructuras entra en contacto con la pared torácica, el tono, con la amplificación adecuada, puede oírse desde el exterior. La válvula aórtica se cierra primero, seguida por la válvula pulmonar.

La comparación del primer y el segundo tono cardíaco demuestra que el primer tono, el «lub», es más fuerte debido a la elevada velocidad del cambio de presión entre las válvulas AV. Además, el primer tono cardíaco tiene un tono más bajo que el segundo tono cardíaco debido al bajo módulo elástico de las válvulas y a la mayor cantidad de sangre que vibra en los ventrículos respecto a la aorta y la arteria pulmonar. Este efecto es análogo al tono menor de las cuerdas gruesas de un piano o una guitarra después de ser golpeadas.

El tercer tono cardíaco se produce al principio del tercio medio de la diástole

La causa del tono parece deberse a la entrada impetuosa de sangre en los ventrículos. Este tono se oye solo después de que haya entrado sangre suficiente en los ventrículos para crear la tensión elástica en las paredes necesaria para que haya reverberación. Este tono puede oírse con la campana del estetoscopio en niños normales y adultos jóvenes o en personas mayores de 40 años con enfermedad cardíaca, y puede registrarse mediante el fonocardiograma.

El cuarto tono cardíaco guarda relación con la contracción auricular

Un tono cardíaco auricular es difícil de oír con el estetoscopio excepto en pacientes que presentan una pared engrosada del ventrículo izquierdo, lo que se asocia a menudo con hipertensión. El tono se asocia a la contracción auricular y a la entrada del flujo sanguíneo en los ventrículos. Se produce durante el último tercio de la diástole.

Las lesiones valvulares cardíacas pueden deberse a la fiebre reumática (p. 284)

La fiebre reumática es una enfermedad autoinmunitaria en la cual el propio sistema inmunitario del paciente daña o destruye las válvulas cardíacas. Los pacientes que tienen esta enfermedad contraen una infección por el estreptococo hemolítico del grupo A, que libera *antígeno M*. Se forman anticuerpos frente al antígeno M y el complejo antígeno-anticuerpo es propenso a acumularse en las válvulas cardíacas. El sistema inmunitario se une entonces al complejo antígeno M-anticuerpo de la válvula cardíaca, provocando daños como lesiones hemorrágicas, fibrinosas o bulbosas.

En la fiebre reumática se producen dos lesiones valvulares cardíacas:

- *Válvulas estenóticas,* si el daño de las válvulas hace que las valvas se adhieran entre sí.
- *Válvulas insuficientes o regurgitantes,* si las válvulas se destruyen parcialmente o no pueden cerrar correctamente, con el resultado de una fuga retrógrada de sangre.

Los soplos cardíacos son tonos cardíacos anómalos causados por lesiones valvulares (p. 286)

La estenosis de la válvula aórtica provoca un soplo sistólico áspero

Con el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población, la estenosis de la válvula aórtica se ha convertido en la valvulopatía más frecuente. En una persona de edad avanzada, la válvula aórtica a menudo se hace más gruesa, rígida y calcificada, con lo que puede obstruir parcialmente el flujo de salida del ventrículo izquierdo. Debido a la pequeña apertura de la válvula aórtica en esta situación, la presión intraventricular debe aumentar

hasta 300 o 400 mmHg para eyectar la sangre ventricular a través de ella. La eyección en chorro de la sangre hace vibrar intensamente la pared aórtica. El tono resultante es duro y, en ocasiones, puede oírse a varios metros de distancia. La vibración puede percibirse en la parte superior del tórax. Las características más habituales de la estenosis de la válvula aórtica son:

- La *hipertrofia ventricular izquierda intensa* se produce debido al aumento de la carga de trabajo del ventrículo.
- Se produce un *aumento crónico del volumen de sangre* como compensación renal ante el descenso inicial de la presión arterial. La masa de eritrocitos también aumenta como consecuencia de la ligera hipoxia.
- El *aumento crónico de la presión auricular izquierda* es secundario a la hipervolemia, que aumenta el retorno venoso hacia el corazón. El aumento del retorno venoso también incrementa el volumen telediastólico ventricular y la presión telediastólica, lo que es necesario para que el corazón se contraiga con fuerza suficiente para superar la resistencia al flujo.
- Si la estenosis es intensa, aparece *dolor por angina de pecho*.

La insuficiencia aórtica causa un soplo diastólico «silbante»

Como la válvula aórtica no puede cerrarse completamente, la sangre retrocede a través de ella y entra en el ventrículo izquierdo durante la diástole. El soplo tiene un tono relativamente alto que se debe al chorro de sangre cuando vuelve al ventrículo. La vibración asociada se oye mejor sobre el ventrículo izquierdo. Las características de la insuficiencia aórtica son las siguientes:

- El *volumen sistólico aumenta* hasta 300 ml, de los cuales 70 ml se dirigen hacia la periferia y 230 ml vuelven hacia el corazón.

- La *hipertrofia ventricular izquierda* se debe al aumento del volumen sistólico que necesita el corazón.
- La *presión diastólica aórtica disminuye con rapidez* por el retroceso de la sangre hacia el ventrículo izquierdo.
- El *volumen de sangre aumenta crónicamente*.

La isquemia coronaria se asocia con frecuencia a lesiones valvulares aórticas

El grado de hipertrofia ventricular izquierda es particularmente elevado en la estenosis y la regurgitación aórticas, y a menudo se asocia a isquemia coronaria. Durante la estenosis aórtica, el músculo ventricular puede desarrollar una tensión elevada que sea capaz de crear la alta presión intraventricular que se necesita para obligar a la sangre a atravesar una válvula aórtica estenosada. El consumo de oxígeno del ventrículo aumenta y se necesita aumentar el flujo coronario para liberar este oxígeno. La alta tensión parietal del ventrículo provoca un descenso importante del flujo coronario durante la sístole, en particular en los vasos subendocárdicos.

La presión diastólica intraventricular está aumentada en esta situación, lo que puede comprimir las capas interiores del músculo cardíaco y reducir el flujo coronario. La isquemia coronaria es probable en la estenosis aórtica grave. En caso de insuficiencia aórtica, la presión diastólica intraventricular también aumenta, comprimiendo la capa interior del músculo cardíaco y disminuyendo el flujo coronario. La presión diastólica aórtica desciende durante la insuficiencia aórtica, lo que disminuye directamente el flujo coronario. Ambos mecanismos conducen al descenso del flujo coronario y a la isquemia coronaria consecuente.

En la estenosis mitral hay un soplo diastólico débil que se oye mejor en la meso- o telediástole

En la estenosis mitral, la sangre pasa con dificultad desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo. La aurícula izquierda no es capaz de desarrollar una presión mucho mayor de 30 mmHg, por lo que la velocidad del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral nunca

aumenta mucho, aunque sí es suficiente para crear un soplo sordo, débil y de baja frecuencia que se detecta mejor en el fonocardiograma. La estenosis mitral tiene las características siguientes:

- *El gasto cardíaco y la presión arterial media pueden disminuir inicialmente,* pero no tanto como en la estenosis aórtica. Los aumentos en el volumen sanguíneo ayudarán a incrementar el gasto cardíaco hasta los valores normales.
- *El volumen de la aurícula aumenta* y puede desembocar en fibrilación auricular.
- *La presión en la aurícula izquierda aumenta* y puede causar edema de pulmón.
- En la estenosis grave se produce *el fracaso ventricular derecho* porque debe bombear mucho más intensamente debido al aumento de presión en la arteria pulmonar.

Dinámica circulatoria anormal en las cardiopatías congénitas (p. 286)

En ocasiones, el corazón y los vasos sanguíneos asociados sufren malformaciones durante la vida fetal. Las tres anomalías congénitas más importantes son:

- La *estenosis* de un canal de flujo sanguíneo en el corazón o uno de los vasos sanguíneos circundantes.
- *Cortocircuito izquierda-derecha,* una anomalía en la cual el flujo sanguíneo del corazón izquierdo o la aorta llegan al corazón derecho o la arteria pulmonar.
- *Cortocircuito derecha-izquierda (tetralogía de Fallot),* una anomalía en la cual la sangre evita el paso por los pulmones y se dirige directamente al lado izquierdo del corazón.

Una de las causas más frecuentes de las cardiopatías congénitas es una infección vírica, como la rubéola, durante el primer trimestre del embarazo, momento en que se forma el corazón fetal y este es más sensible.

El conducto arterioso permeable es un cortocircuito izquierda- derecha

Al estar colapsados los pulmones durante la vida fetal, la mayor parte del flujo sanguíneo no pasa por ellos y entra en la aorta a través del conducto arterioso, que conecta la arteria pulmonar y la aorta. Después del parto, la elevada concentración de oxígeno en la sangre aórtica que atraviesa el conducto provoca su cierre en la mayoría de los recién nacidos; sin embargo, cuando no lo hace, da paso a la afección denominada *conducto arterioso permeable*.

En personas con conducto arterioso permeable, la alta presión de la aorta obliga a la sangre a pasar a través del conducto abierto y entrar en la arteria pulmonar, y la sangre circula varias veces a través

de los pulmones. La saturación de oxígeno en sangre arterial es mayor de lo normal, a menos que se haya presentado una insuficiencia cardíaca. Las características del conducto arterioso permeable son las siguientes:

- *El volumen de sangre aumenta* para compensar el descenso del gasto cardíaco.
- *Este soplo se escucha durante la sístole y la diástole pero es más intenso en la sístole*.
- *La reserva cardíaca disminuye*.
- *Se produce hipertrofia ventricular izquierda* por la entrada de sangre extra que el ventrículo izquierdo debe bombear.
- *La hipertrofia ventricular derecha se produce* debido a la presión alta en la arteria pulmonar.
- *Se puede presentar edema de pulmón* si la sobrecarga del lado izquierdo del corazón es excesiva.

Otros cortocircuitos izquierda-derecha que se producen son *la comunicación interventricular* y *la comunicación interauricular*.

La tetralogía de Fallot es un cortocircuito derecha-izquierda

En personas con *tetralogía de Fallot* se presentan simultáneamente cuatro anomalías en el corazón:

1. La aorta está desplazada sobre el tabique ventricular y se origina en el ventrículo derecho.
2. También hay una comunicación ventricular que hace que el ventrículo derecho bombee la sangre de ambos ventrículos (izquierdo y derecho) a través de la aorta.
3. También hay estenosis de la arteria pulmonar o de la válvula pulmonar y, debido a la elevada resistencia que se encuentra en la arteria pulmonar, gran parte de la sangre del ventrículo derecho evita el paso por los pulmones y entra en la aorta. Los niveles de oxígeno en sangre pueden reducirse de forma

acusada debido a la falta de flujo sanguíneo a través de los pulmones.

4. La hipertrofia ventricular derecha se produce porque el corazón derecho debe bombear grandes cantidades de sangre frente a la elevada presión de la aorta.

La tetralogía de Fallot a menudo se trata con éxito mediante cirugía.

Capítulo 24: Shock circulatorio y su tratamiento

El *shock circulatorio* se produce cuando el flujo sanguíneo es inadecuado para cubrir las demandas tisulares, lo que provoca un extenso daño tisular en todo el cuerpo. Cuando se produce un daño en el sistema cardiovascular, incluidos el corazón, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso simpático, el shock empeorará progresivamente.

Los factores que pueden reducir el gasto cardíaco y provocar shock incluyen los siguientes:

- Las *anomalías cardíacas* que disminuyen la capacidad de bombeo del corazón, como el infarto de miocardio, los estados tóxicos cardíacos, la disfunción valvular grave y las arritmias.
- Los *factores que disminuyen el retorno venoso,* como el descenso del volumen de sangre, el descenso de tono vascular (especialmente el venoso) y la obstrucción al flujo sanguíneo.

El gasto cardíaco no siempre disminuye durante el shock. El gasto cardíaco inadecuado es consecuencia del aumento excesivo de la tasa metabólica o de patrones anómalos de perfusión tisular que dirigen la sangre a través de otros vasos sanguíneos que no aportan nutrición a los tejidos. En estos casos, el gasto cardíaco normal no es suficiente para cubrir las necesidades de los tejidos.

Shock provocado por hipovolemia: shock hemorrágico (p. 294)

Shock no progresivo (compensado)

Una de las causas más frecuentes del shock es la rápida pérdida de sangre. Si los reflejos simpáticos y otros factores se compensan en grado suficiente para prevenir el deterioro progresivo de la circulación, este tipo de shock reversible se denomina *shock compensado*. Los mecanismos que compensan la pérdida de sangre y sus efectos cardiovasculares son los siguientes:

- *La activación del sistema nervioso simpático,* que es el primer mecanismo reflejo que aumenta la presión arterial, facilita el retorno de la presión hacia la normalidad. Los barorreceptores arteriales y cardiopulmonares son los principales activadores del sistema nervioso simpático durante la hipotensión moderada. El descenso del volumen de sangre del shock compensado provoca un descenso de la presión media del llenado sistémico, lo que, a su vez, reduce el retorno venoso, el gasto cardíaco y la presión arterial. La reducción de la presión arterial estimula el sistema nervioso simpático a través de los barorreceptores, lo que, a su vez, provoca varios efectos cardiovasculares como la constricción de las arteriolas (aumento de la resistencia vascular periférica total), la constricción de las venas (aumento de la presión media del llenado sistémico y retorno venoso) y una frecuencia cardíaca más rápida. Sin esos reflejos, la persona fallecería tras la pérdida de solo el 15 al 20% del volumen de sangre en un período de 30 min, lo que contrasta con la pérdida de un 30 al 40% de la volemia que una persona con reflejos simpáticos normales puede soportar.
- *El aumento de la secreción por la médula suprarrenal de adrenalina y noradrenalina,* que restringen las arteriolas y las venas

periféricas e incrementan la frecuencia cardíaca.

- *La respuesta isquémica del sistema nervioso central,* que se produce durante la hipotensión grave, cuando la presión arterial cae por debajo de los 50 mmHg.
- *La relajación inversa por estrés,* que hace que los vasos sanguíneos, especialmente las venas, se contraigan en torno al menor volumen de sangre y, por tanto, previene el descenso de la presión arterial y del gasto cardíaco.
- *El aumento de la formación de la angiotensina II,* que contrae las arteriolas periféricas y provoca la retención de sodio y agua en los riñones.
- *El aumento de la liberación de vasopresina (hormona antidiurética),* que contrae los vasos sanguíneos periféricos y provoca la retención de agua en los riñones.
- *Otros mecanismos que aumentan el volumen de sangre hacia la normalidad,* incluida la absorción de líquido desde el aparato digestivo y el espacio intersticial, el descenso de la diuresis, el aumento de la sed y el aumento del apetito por sodio.

El «shock progresivo» está provocado por un círculo vicioso de deterioro cardiovascular (p. 295)

Cuando el shock es suficientemente intenso, las estructuras de varios sistemas circulatorios comienzan a deteriorarse, provocando un círculo vicioso progresivo del descenso del gasto cardíaco. Por lo tanto, el shock producirá más shock.

El flujo coronario insuficiente provoca un deterioro cardíaco en el shock progresivo

Con el descenso grave de la presión arterial, en particular de la presión diastólica, el flujo sanguíneo coronario también disminuye y se produce isquemia coronaria, que debilita el miocardio y disminuye aún más el gasto cardíaco. Se desarrolla un ciclo de

retroalimentación positivo y se provoca el deterioro progresivo del corazón.

Durante el shock hemorrágico progresivo también puede producirse una insuficiencia circulatoria periférica

El flujo cerebral y cardíaco normalmente está preservado durante el descenso moderado del gasto cardíaco. Cuando la presión arterial desciende en una cuantía suficiente, el flujo sanguíneo cerebral empieza a disminuir y también disminuye en el centro vasomotor. Si el flujo disminuye lo suficiente, la descarga simpática del centro vasomotor desciende de forma espectacular y puede reducir la presión arterial y provocar insuficiencia circulatoria progresiva.

Durante el shock hemorrágico progresivo también puede producirse la coagulación de sangre en los vasos muy pequeños

Debido al bajo flujo sanguíneo durante el shock, los metabolitos tisulares, como ácido carbónico y ácido láctico, no son eliminados correctamente de los tejidos, con la consecuente acidificación. El aumento de la concentración de iones hidrógeno y otros productos isquémicos provoca la aglutinación local de la sangre y la formación de coágulos. El espesamiento de la sangre en esos vasos diminutos se denomina *estasis sanguínea*.

El aumento de la permeabilidad capilar disminuye aún más el volumen de sangre durante el shock hemorrágico progresivo

La permeabilidad capilar aumenta debido a la hipoxia capilar y a la ausencia de otros nutrientes durante el shock, lo que permite el trasudado de líquido y proteínas hacia los tejidos. Esta pérdida de líquido en el intersticio disminuye el volumen de sangre, con el empeoramiento progresivo del shock.

La liberación de toxinas puede causar depresión cardíaca en el shock hemorrágico progresivo

La muerte de bacterias gramnegativas en el tubo digestivo libera *endotoxinas* bacterianas. Esto, a su vez, aumenta el metabolismo celular, lo que puede ser nocivo en el shock porque las células que sobreviven apenas reciben la nutrición adecuada. Las endotoxinas deprimen también la función cardíaca. Ambos factores provocan daño celular progresivo y shock.

Durante el shock hemorrágico progresivo se produce deterioro celular extendido

Durante el shock, el daño celular generalizado normalmente tiene lugar primero en los tejidos de metabolismo alto, como el hígado. Entre los efectos nocivos celulares se encuentran los siguientes:

- El transporte activo de sodio y potasio a través de las membranas celulares disminuye, lo que provoca que el sodio se acumule en las células y se pierda el potasio, y comience el hinchamiento celular.
- Disminuye la actividad mitocondrial.
- Los lisosomas comienzan a romperse en todo el cuerpo, liberando hidrolasas, que aumentan aún más el daño intracelular.
- El metabolismo celular de la glucosa disminuye.

Shock irreversible (p. 298)

Durante el *shock irreversible,* el gasto cardíaco comienza a disminuir, aunque una transfusión de sangre pueda aumentarlo y normalizar la presión arterial temporalmente; se produce la muerte en un breve plazo. El aumento temporal del gasto cardíaco no previene la extensión del daño tisular causado por la acidosis, la liberación de hidrolasas, los coágulos de sangre y otros factores destructivos. Por tanto, se alcanza un estadio después del cual incluso el tratamiento más riguroso es ya inútil.

Una de las causas principales del shock irreversible es la *depleción de compuestos de fosfato de alta energía*. Una vez que el trifosfato de adenosina se ha degradado en la célula a difosfato de adenosina, monofosfato de adenosina y, finalmente, adenosina, esta última difunde hacia el exterior de la célula y se convierte en ácido úrico, que no puede volver a entrar en la célula. Se puede sintetizar nueva adenosina, pero solo a un ritmo del 2% del total celular por hora. Por tanto, los compuestos de fosfato de alta energía son difíciles de regenerar durante el shock y contribuyen al estadio final del shock irreversible.

Fisiología del tratamiento en el shock (p. 300)

Tratamiento de reposición

La reposición de sangre es el tratamiento apropiado en el shock hemorrágico

La infusión intravenosa de sangre total ha sido muy útil para el tratamiento del shock hemorrágico. La mayoría de los bancos de sangre almacenan la sangre como concentrados de eritrocitos, aunque también se dispone de plasma fresco congelado. En lugar de sangre total, actualmente se utiliza la combinación de concentrados de eritrocitos y plasma para tratar el shock hipovolémico. Otros tratamientos, como la infusión de noradrenalina, ofrecen pocas ventajas. En situaciones de conflicto bélico, por ejemplo, no siempre se puede disponer de concentrados de eritrocitos y pueden ser sustituidos por plasma. El plasma mantiene la presión coloidosmótica de la sangre, pero reduce el hematocrito, lo que supone una sobrecarga extra para el corazón porque el gasto cardíaco debe aumentar para mantener el aporte del oxígeno hacia los tejidos. El plasma también aporta factores de coagulación adicionales en la sangre que pueden detener la hemorragia en los pacientes. Sin embargo, la administración de sangre es un tratamiento óptimo para el shock hemorrágico.

Si no se dispone de eritrocitos ni de plasma para un paciente en shock hemorrágico, puede usarse un sustitutivo del plasma. El sustitutivo debe tener una presión coloidosmótica alta, de manera que el líquido no pueda salir con rapidez a través de los poros capilares hacia el intersticio. Se han desarrollado el *dextrano* y otros polímeros polisacáridos de alto peso molecular, que se mantienen en el compartimiento sanguíneo después de la infusión intravenosa.

La infusión de plasma es el tratamiento apropiado para el shock hipovolémico en pacientes con destrucción intestinal o quemaduras

Durante la obstrucción intestinal, el bloqueo y la distensión del tubo digestivo impiden parcialmente el flujo sanguíneo venoso y, por tanto, aumentan la presión capilar y la pérdida de líquido rico en proteínas hacia la luz intestinal. Cuando el bloqueo intestinal es grave, puede llegarse al shock; sin embargo, si la infusión intravenosa de plasma comienza pronto, la situación hemodinámica puede volver rápidamente a la normalidad. En los grandes quemados, el plasma sale desde las áreas dañadas de la piel, causando un descenso importante del volumen plasmático. Por tanto, el tratamiento apropiado del shock que se podría presentar en un paciente quemado es la infusión intravenosa de plasma.

La infusión intravenosa de una solución equilibrada de electrólitos es el tratamiento adecuado para el shock hipovolémico en los pacientes con deshidratación

Varias situaciones pueden provocar deshidratación, como vómitos, diarrea, sudoración excesiva, diabetes mellitus, diabetes insípida, uso excesivo de diuréticos, destrucción de la corteza suprarrenal con pérdida de aldosterona y pérdida de líquido desde los riñones nefróticos. Si la deshidratación es grave, se produce shock, un problema que puede corregirse si se infunde con rapidez una solución apropiada de electrólitos con la solución de lactato de Ringer.

El shock traumático puede deberse a hipovolemia y dolor

Con frecuencia, el paciente con un traumatismo producido por una contusión corporal grave también presenta hipovolemia. La administración de sangre puede corregir esta hipovolemia, pero el dolor asociado al traumatismo es un factor agravante más. En ocasiones, este dolor inhibe el centro vasomotor, dando lugar al

descenso de la actividad simpática y al aumento de la estimulación parasimpática, con el descenso consecuente de la presión arterial, el retorno venoso de sangre hacia el corazón y la frecuencia cardíaca. La administración de los analgésicos adecuados alivia el dolor y sus efectos en el sistema nervioso simpático.

El shock neurógeno se debe a la vasodilatación y al aumento de la capacidad vascular; por tanto, el tratamiento debe aumentar la resistencia vascular y disminuir dicha capacidad hacia la normalidad

El *shock neurógeno* es consecuencia de la pérdida súbita del tono vasomotor en todo el cuerpo, reduciendo la resistencia vascular y aumentando la capacidad vascular total. El volumen de sangre normal es inadecuado para llenar correctamente el sistema circulatorio y, por tanto, disminuye la presión media del llenado sistémico. Algunas causas del shock neurógeno son las siguientes:

- *Anestesia general profunda,* que deprime el centro vasomotor.
- *Anestesia raquídea,* especialmente cuando el anestésico recorre toda la médula espinal, bloqueando los eferentes simpáticos.
- *Daño cerebral,* como la conmoción o la contusión en las regiones de la base del cerebro cerca del centro vasomotor, lo que disminuye muchísimo las eferencias simpáticas del centro vasomotor.

El tratamiento de elección del shock neurógeno es la infusión intravenosa de un fármaco simpaticomimético, como la noradrenalina o la adrenalina, que reemplaza la pérdida del tono vascular neurógeno.

El shock anafiláctico se debe a una reacción alérgica

Cuando un antígeno entra en el torrente sanguíneo en una persona con una alergia muy intensa, tiene lugar una reacción antígeno-anticuerpo. Uno de los principales efectos es la liberación de

histamina o de sustancias de tipo histamina desde los basófilos y los mastocitos. La histamina tiene varios efectos:

- Aumento de la capacidad vascular debido a venodilatación.
- Dilatación arteriolar, que disminuye la presión arterial.
- Aumento de la permeabilidad capilar, que provoca la pérdida de líquidos desde el compartimiento vascular.

Estos efectos de la histamina disminuyen la presión arterial y el retorno venoso, provocando el shock anafiláctico. La persona puede fallecer en minutos. La administración rápida de un fármaco simpaticomimético, que disminuye la capacidad vascular y contrae las arteriolas, a menudo salva la vida del paciente.

El shock séptico se debe a la diseminación de las bacterias por todo el cuerpo

Las causas del *shock séptico* son variadas, comenzando todas ellas con una infección bacteriana. Cuando se propagan bacterias suficientes por todo el cuerpo, se producen muchos de los efectos siguientes:

- Fiebre alta.
- Tasa metabólica alta.
- Importante vasodilatación en todo el cuerpo.
- Alto gasto cardíaco, causado por la vasodilatación periférica, quizás hasta en la mitad de los pacientes.
- Estasis sanguínea como consecuencia de la aglutinación de eritrocitos.
- Coagulación intravascular diseminada.

Un caso especial de shock séptico tiene lugar cuando las bacterias del colon, que contienen *endotoxinas,* se liberan durante la estrangulación intestinal.

Aparte de los tratamientos mencionados anteriormente, el tratamiento del shock incluye las siguientes opciones:

- Colocación del paciente con la cabeza más baja que los pies, lo que favorece el retorno venoso.
- Oxígeno.
- Glucocorticoides, que estabilizan los lisosomas (también son útiles durante el shock anafiláctico).

Otros efectos del shock en el cuerpo

Durante el shock, especialmente en el shock hipovolémico, el descenso del gasto cardíaco reduce el aporte de oxígeno y otros nutrientes hacia los tejidos, y también la eliminación del dióxido de carbono y otros productos de desecho desde los tejidos. El daño celular puede ser extenso, incluido el deterioro de la capacidad de las mitocondrias de sintetizar trifosfato de adenosina y el descenso de la bomba de sodio-potasio de la membrana celular. Pueden producirse también los efectos siguientes:

- Debilidad muscular.
- Descenso de la temperatura corporal debido al descenso del metabolismo.
- Función mental deprimida.
- Descenso de la función renal y deterioro renal.

Unidad V: Los líquidos corporales y los riñones

Capítulo 25: Regulación de los compartimientos del líquido corporal: líquidos extracelular e intracelular; edema

Capítulo 26: El sistema urinario: anatomía funcional y formación de orina en los riñones

Capítulo 27: Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control

Capítulo 28: Reabsorción y secreción tubular renal

Capítulo 29: Concentración y dilución de orina; regulación de la osmolaridad del líquido extracelular y de la concentración de sodio

Capítulo 30: Regulación renal del potasio, el calcio, el fosfato y el magnesio; integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular

Capítulo 31: Regulación acidobásica

Capítulo 32: Diuréticos y nefropatías

Capítulo 25: Regulación de los compartimientos del líquido corporal: líquidos extracelular e intracelular; edema

El mantenimiento de un volumen y una composición relativamente constantes de los líquidos corporales es esencial para la homeostasis. Algunos de los problemas más importantes que aparecen en la medicina clínica se deben a anomalías en los sistemas de control que mantienen dicha constancia. En esta unidad analizamos la regulación global del volumen de los líquidos corporales, el control de los constituyentes del líquido extracelular, el control del intercambio de líquido entre los compartimientos extracelular e intracelular y la regulación del equilibrio acidobásico.

La ingestión y la pérdida de líquido están equilibradas durante las situaciones estables (p. 305)

La ingestión total de agua y electrólitos debe coincidir minuciosamente con iguales pérdidas corporales para prevenir que las concentraciones de volúmenes y electrólitos aumenten o disminuyan. En la **tabla 25-1** se muestran los valores aproximados de ingestión y pérdida corporal de agua diarias en condiciones normales y durante un ejercicio intenso prolongado. En la mayoría de los casos, la forma más importante de controlar las pérdidas es alterando la excreción renal. El volumen de orina puede ser de tan solo 0,5 l/día en una persona deshidratada, o hasta de 20 l/día en una persona que ha bebido grandes cantidades de líquidos. Esta capacidad de los riñones para ajustar las pérdidas hasta ese extremo para coincidir con la ingesta también afecta a los electrólitos corporales, como el sodio, el cloruro y el potasio.

Tabla 25-1 Ingresos y pérdidas de agua diarios

Parámetro	Normal (ml/día)	Con ejercicio intenso y prolongado (ml/día)
Ingresos		
Líquidos ingeridos	2.100	¿?
Del metabolismo	200	200
Total de ingresos	2.300	¿?
Pérdidas		
Insensibles, por la piel	350	350
Insensibles, por los pulmones	350	650
Sudor	100	5.000
Heces	100	100
Orina	1.400	500
Total de pérdidas	2.300	6.600

Una cantidad considerable de *pérdida de agua insensible* tiene lugar por evaporación desde el aparato respiratorio y difusión a través de la piel. También se produce una pequeña pérdida de agua en las heces, y se pierden cantidades variables de fluido a través de la sudoración. En climas cálidos o durante el ejercicio intenso, la pérdida de líquidos con el sudor puede ser extrema. Aunque los riñones compensan las pérdidas excesivas de agua reduciendo la excreción de líquido, existen también mecanismos para regular la sed y, por tanto, la ingesta de líquido, como se indica en el capítulo 29. En conjunto, estos mecanismos mantienen normalmente un equilibrio entre la ingesta y la pérdida corporal de líquidos y electrólitos.

El líquido corporal se distribuye entre el líquido extracelular y el líquido intracelular (p. 306)

En un hombre adulto medio de 70 kg, el agua corporal total supone alrededor del 60% del peso corporal o unos 42 l. Debido a que las mujeres tienen normalmente un mayor porcentaje de grasa corporal que los hombres, sus promedios totales de agua en el organismo son aproximadamente de un 50% del peso corporal. En lactantes prematuros y neonatos, el agua total en el organismo supone un 70-75% del peso corporal. Así, cuando se analicen los compartimientos «medios» de líquido corporal, deberemos tener en cuenta que existen variaciones dependiendo de la edad, el sexo y el porcentaje de grasa corporal.

El líquido corporal total se distribuye en dos compartimientos principales: 1) el *líquido intracelular,* que supone el 40% del peso corporal o 28 l en un hombre que pese 70 kg, y 2) el *líquido extracelular,* que supone el 20% del peso corporal, o 14 l en un hombre de 70 kg.

Los dos compartimientos más grandes del líquido extracelular son el *líquido intersticial,* que supone unas tres cuartas partes del líquido extracelular, y el *plasma,* que supone casi una cuarta parte del líquido extracelular, o unos 3 l. El plasma es la parte no celular de la sangre que intercambia sustancias continuamente con el líquido intersticial a través de los poros de las membranas capilares.

La sangre contiene líquido extracelular e intracelular

El volumen sanguíneo medio de los adultos es del 8% del peso corporal, o unos 5 l. Alrededor del 60% de la sangre es plasma, y alrededor del 40%, eritrocitos. El *hematocrito,* la fracción de la sangre compuesta de eritrocitos, es normalmente de alrededor de 0,42 en los hombres y, en las mujeres, de alrededor de 0,38. En la *anemia* grave,

el hematocrito puede reducirse hasta tan solo 0,10, un valor que apenas es suficiente para mantener la vida. Cuando hay una producción excesiva de eritrocitos, lo que provoca una *policitemia,* el hematocrito puede aumentar hasta 0,65.

Los constituyentes de los líquidos extracelular e intracelular son diferentes

En la tabla 25-2 se comparan las composiciones de los líquidos intracelular y extracelular.

Tabla 25-2 Composición química de los líquidos intracelular y extracelular

Sustancia	Líquido intracelular	Líquido extracelular
Na^+ (mmol/l)	14	142
K^+ (mmol/l)	140	4
Cl^- (mmol/l)	4	106
HCO_3^- (mmol/l)	10	24
Ca^{2+} (mmol/l)	0,0001	2,4
Mg^{2+} (mmol/l)	58	1,2
SO_4^{2-} (mmol/l)	2	1
Fosfatos (mmol/l)	75	4
Glucosa (mg/dl)	0-20	90
Aminoácidos (mg/dl)	¿200?	30
Proteínas (g/dl)	16	2

El plasma y el líquido intersticial están separados por membranas capilares muy permeables, por lo que su composición iónica es similar. La diferencia más importante entre estos dos compartimientos es la mayor concentración de proteínas en el plasma; debido a que los capilares tienen una permeabilidad baja a las proteínas plasmáticas, solo pequeñas cantidades de proteínas pasan a los espacios intersticiales en la mayoría de los tejidos.

El líquido intracelular está separado del líquido extracelular por una membrana celular muy permeable al agua, pero no a la mayoría

de los electrólitos del cuerpo. Por este motivo, la concentración de agua y la osmolaridad de los líquidos intracelular y extracelular son aproximadamente iguales en condiciones de equilibrio, aunque las concentraciones de varios solutos son muy diferentes en estos compartimientos líquidos.

El principio de la dilución del indicador puede medir los volúmenes de los compartimientos líquidos del cuerpo (p. 308)

El volumen de un líquido en un compartimiento del cuerpo puede medirse colocando una sustancia indicadora en el compartimiento, permitiendo que se disperse de forma homogénea y, después, analizando la proporción en que se ha diluido. Este método se basa en la suposición de que la cantidad total de sustancia que se mantiene en el compartimiento después de la dispersión es la misma que la cantidad total de sustancia que fue inyectada en el compartimiento. Por tanto, cuando se inyecta una pequeña cantidad de sustancia, contenida en la jeringa A, en el compartimiento B y se deja que esa sustancia se disperse a través del compartimiento hasta que se mezcle en concentraciones iguales en todas las áreas, se puede aplicar la siguiente expresión:

$$\text{Volumen B} = \frac{\text{volumen A} \times \text{concentración A}}{\text{concentración B}}$$

Este método puede usarse para medir el volumen de prácticamente cualquier compartimiento corporal, si: 1) se conoce la cantidad total de indicador inyectado en el compartimiento (el numerador de la ecuación); 2) se conoce la concentración del indicador en el compartimiento; 3) el indicador se dispersa homogéneamente por todo el compartimiento, y 4) el indicador solo se dispersa en el compartimiento que se está midiendo.

En la tabla 25-3 se muestran algunos de los indicadores que pueden usarse para medir los volúmenes de los compartimientos corporales. Los volúmenes de dos de los compartimientos, el líquido intracelular y el líquido extracelular intersticial, no pueden medirse

directamente, por lo que se calculan a partir de los valores de los volúmenes de otros líquidos corporales.

Tabla 25-3 Medida de los volúmenes de líquido corporales

Volumen	Indicadores
Agua corporal total	$^{3}H_2O$, $^{2}H_2O$, antipirina
Líquido extracelular	^{22}Na, ^{125}I-yotalamato, inulina
Líquido intracelular	Calculado como agua corporal total – volumen del líquido extracelular
Volumen plasmático	^{125}I-albúmina, colorante azul de Evans (T-1824)
Volumen sanguíneo	Eritrocitos marcados con ^{51}Cr; calculado como: volumen plasmático/(1 – hematocrito)
Líquido intersticial	Calculado como volumen del líquido extracelular – volumen plasmático

La distribución del líquido entre los compartimientos intracelular y extracelular está determinada, principalmente, por el efecto osmótico de los electrólitos a través de la membrana celular (p. 310)

Dado que las membranas celulares son muy permeables al agua, pero relativamente impermeables incluso a iones pequeños como el sodio y el cloruro, la distribución de líquidos entre los compartimientos intracelular y extracelular está determinada, principalmente, por los efectos osmóticos de dichos iones. Los principios básicos de la ósmosis y la presión osmótica se presentan en el capítulo 4. Por tanto, en esta sección solo se comentarán los principios más importantes aplicables a la regulación del volumen.

La ósmosis es la difusión neta de agua a través de una membrana con una permeabilidad selectiva

Cuando se añade un soluto al agua pura, se reduce la concentración de agua en la mezcla y el agua se desplaza hacia la región con concentración alta de solutos. El término de concentración que se utiliza para medir el número total de partículas de soluto en la solución es el *osmol:* 1 osmol es igual a 1 mol ($6{,}02 \times 10^{23}$) de partículas de soluto. En las soluciones biológicas, se utiliza habitualmente el *miliosmol* (mOsm), que es igual a 1/1.000 osmoles.

La concentración osmolar de una solución se denomina *osmolalidad* cuando la concentración se expresa en osmoles por kilogramo de agua; se llama *osmolaridad* cuando se expresa en osmoles por litro de solución. La cantidad de presión necesaria para evitar la ósmosis de agua a través de una membrana semipermeable se denomina *presión*

osmótica. Expresada matemáticamente, la presión osmótica (π) es directamente proporcional a la concentración de partículas osmóticamente activas en esa solución.

$$\pi = CRT$$

donde C es la concentración de solutos en osmoles por litro, R es la constante de gas ideal y T es la temperatura absoluta en grados Kelvin. Si π se expresa en milímetros de mercurio (la unidad de presión utilizada habitualmente para los líquidos biológicos), se calcula un valor de π de 19,3 mmHg para una solución con una osmolaridad de 1 mOsm/l. Por tanto, por cada miliosmol de gradiente de concentración de soluto que atraviese la membrana celular, se requiere una fuerza de 19,3 mmHg para evitar la difusión del agua a través de la membrana. Por tanto, diferencias muy pequeñas de la concentración de solutos en la membrana celular provocan una ósmosis rápida de agua.

Líquidos isotónicos, hipotónicos e hipertónicos

Se dice que una solución es *isotónica* si no se desarrolla ninguna fuerza osmótica a través de la membrana celular cuando se introduce una célula normal en dicha solución. Una solución isotónica tiene la misma osmolaridad que la célula, y las células no encogen ni se hinchan cuando se introducen en la solución. Ejemplos de soluciones isotónicas son la solución de cloruro de sodio al 0,9% o la solución de glucosa al 5%.

Se dice que una solución es *hipertónica* cuando contiene una concentración mayor de sustancias osmóticas que la célula. La fuerza osmótica que se desarrolla hace que el agua salga de la célula, reduciendo el volumen del líquido intracelular y aumentando la concentración del líquido intracelular.

Se dice que una solución es *hipotónica* si la concentración osmótica de sustancias en la solución es menor que la concentración de la célula. La fuerza osmótica hace que el agua entre en la célula hasta que el líquido intracelular tenga la misma concentración que el

líquido extracelular, o hasta que la célula estalle como consecuencia de un hinchamiento excesivo.

Volumen y osmolalidad de los líquidos intracelular y extracelular en estados anormales (p. 312)

Algunos de los factores que pueden hacer que los volúmenes extracelular e intracelular cambien significativamente son la ingestión de grandes cantidades de agua, la deshidratación, la infusión intravenosa de diferentes tipos de soluciones, la pérdida de grandes cantidades de líquido a través del aparato digestivo y la pérdida de cantidades anómalas de líquido a través del sudor o de los riñones.

Se pueden calcular los cambios en los volúmenes de líquido extracelular e intracelular y los tipos de tratamiento que deben instituirse si se tienen en cuenta los siguientes principios básicos:

- *El agua se mueve rápidamente a través de las membranas celulares;* por tanto, las osmolaridades de los líquidos intracelular y extracelular permanecen casi exactamente iguales, excepto durante unos minutos después de un cambio en uno de los compartimientos.
- *Las membranas celulares son casi completamente impermeables a la mayoría de solutos;* así, el número de osmoles en el líquido extracelular e intracelular permanece relativamente constante salvo que se añadan o retiren solutos en el compartimiento extracelular.

Efecto de la adición de una solución salina isotónica, hipertónica o hipotónica al líquido extracelular

Si se añade una solución salina *isotónica* al compartimiento líquido extracelular, la osmolaridad del líquido extracelular no cambia, luego no se produce ninguna ósmosis a través de las membranas celulares. El efecto principal es un aumento del volumen de líquido

extracelular (fig. 25-1). El sodio y el cloruro permanecen en gran medida en el líquido extracelular porque las membranas celulares se comportan como si fueran casi impermeables al cloruro de sodio.

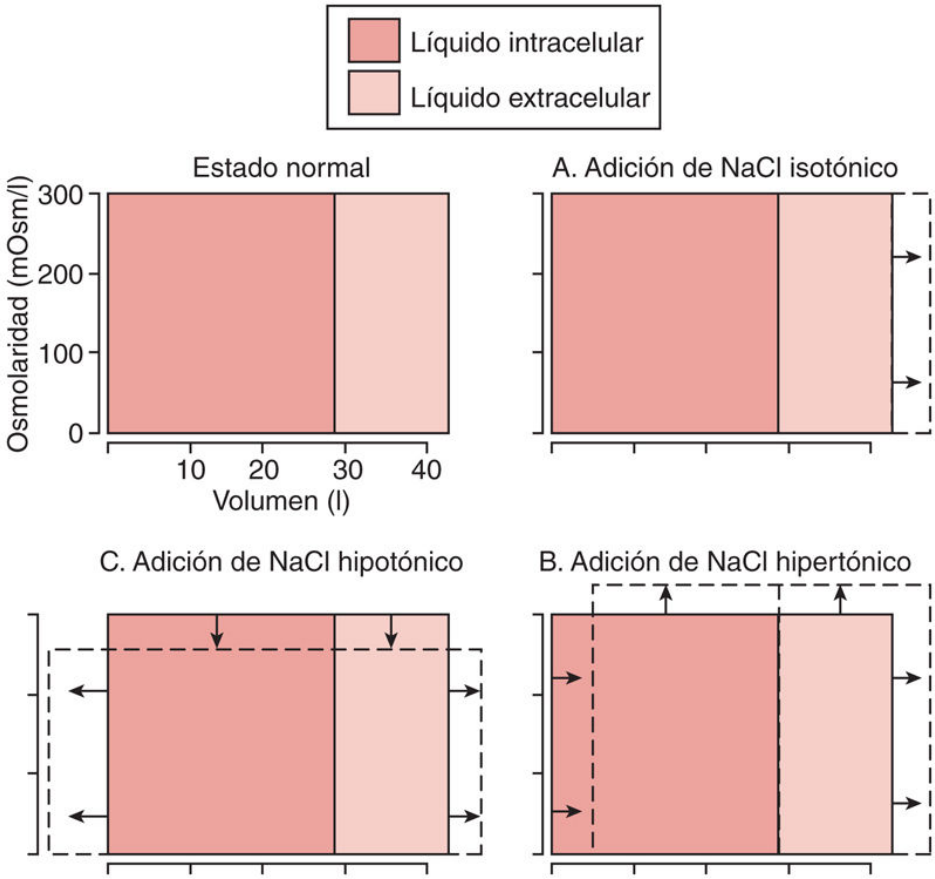


FIGURA 25-1 Efecto de la adición de soluciones de NaCl isotónicas, hipertónicas e hipotónicas al líquido extracelular tras el equilibrio osmótico. El estado normal se indica con las *líneas continuas* y los desplazamientos de la normalidad, con las *líneas discontinuas.* Los volúmenes de los compartimientos líquidos intracelular y extracelular se muestran en la abscisa de cada diagrama, y las osmolaridades de estos compartimientos en las ordenadas.

Si se añade una solución *hipertónica* al líquido extracelular, la osmolaridad extracelular aumenta y provoca la ósmosis del agua fuera de las células hacia el compartimiento extracelular. El efecto neto es un aumento del volumen extracelular (mayor que el volumen de líquido añadido), una reducción del volumen

intracelular y un aumento de la osmolaridad en los dos compartimientos.

Si se añade una solución *hipotónica* al líquido extracelular, la osmolaridad del líquido extracelular disminuye y parte del agua extracelular difunde al interior de las células hasta que los líquidos y las proteínas plasmáticas intracelulares y los compartimientos extracelular e intracelular tienen la misma osmolaridad. Los volúmenes extracelular e intracelular aumentan al añadir líquido hipotónico, aunque el volumen intracelular lo hace en mayor grado.

Edema: exceso de líquido en los tejidos (p. 316)

Edema intracelular: aumento del líquido intracelular

Tres procesos causan especialmente tumefacción intracelular: 1) la hiponatremia; 2) la depresión de los sistemas metabólicos de los tejidos, y 3) la falta de una nutrición celular adecuada. Cuando los sistemas metabólicos de la célula están deprimidos o reciben nutrición inadecuada, los iones sodio que normalmente se filtran hacia el interior de las células ya no pueden salir bombeados de ellas y el exceso de sodio intracelular causa por ósmosis el paso del agua al interior de las células.

El edema intracelular también puede producirse en los tejidos inflamados. La inflamación suele aumentar la permeabilidad de las membranas celulares, lo que permite al sodio y a otros iones difundir hacia el interior de la célula, con la posterior entrada del agua por ósmosis al interior de las células.

Edema extracelular: aumento del líquido en los espacios intersticiales

Hay dos causas generales de edema extracelular: 1) la fuga anormal de líquido del plasma hacia los espacios intersticiales a través de los capilares, y 2) la imposibilidad de los linfáticos de devolver el líquido a la sangre desde el intersticio, lo que a menudo se conoce por *linfedema*.

Factores que pueden aumentar la filtración capilar y provocan edema del líquido intersticial

Para conocer las causas de la filtración capilar excesiva resulta útil revisar los determinantes de la filtración capilar expuestos en el

capítulo 16. La filtración capilar puede expresarse mediante la siguiente fórmula matemática:

$$\text{Filtración} = K_f \times (P_c - P_{if} - \pi_c + \pi_{if})$$

donde K_f es el coeficiente de filtración capilar (el producto de la permeabilidad y el área superficial de los capilares), P_c es la presión hidrostática capilar, P_{if} es la presión hidrostática del líquido intersticial, π_c es la presión coloidosmótica del plasma capilar y π_{if} es la presión coloidosmótica del líquido intersticial. A partir de esta ecuación, podemos ver que cualquiera de los siguientes cambios puede aumentar la filtración capilar:

1. *Aumento del coeficiente de filtración capilar,* que permite una mayor fuga de líquidos y proteínas plasmáticas a través de las membranas capilares como consecuencia, por ejemplo, de reacciones alérgicas, infecciones bacterianas y sustancias tóxicas que lesionan las membranas capilares y aumentan su permeabilidad a las proteínas plasmáticas.
2. *Aumento de la presión hidrostática capilar,* que puede ser consecuencia de la obstrucción venosa, de un flujo excesivo de sangre desde las arterias hacia los capilares o del fracaso de la función de bomba del corazón para manejar con rapidez el aferente venoso (insuficiencia cardíaca).
3. *Reducción de la presión coloidosmótica del plasma,* que puede ser consecuencia del fracaso del hígado para producir cantidades suficientes de proteínas plasmáticas (cirrosis), de la pérdida de grandes cantidades de proteínas en la orina en algunas enfermedades renales (síndrome nefrótico) o de la pérdida de grandes cantidades de proteínas a través de las áreas de la piel quemadas u otras lesiones con denudación.
4. *Aumento de la presión coloidosmótica en el líquido intersticial,* que extrae líquido del plasma hacia los espacios tisulares. Esta situación es más frecuente como consecuencia del bloqueo

linfático, que previene el retorno de las proteínas desde los espacios intersticiales hacia la sangre (como se comenta en las secciones siguientes).

La obstrucción linfática causa edema

Cuando se produce una obstrucción, el edema puede ser especialmente intenso porque no hay otra forma de extraer las proteínas plasmáticas que salen al intersticio. El aumento de la concentración de proteínas eleva la presión coloidosmótica del líquido intersticial, lo que arrastra incluso más líquido fuera de los capilares.

La obstrucción del flujo linfático puede ser especialmente intensa con las infecciones de los ganglios linfáticos, como ocurre en la infección por los *nematodos filarias*. Los vasos linfáticos también pueden obstruirse en ciertos tipos de cáncer o después de una cirugía en que se eliminen u obstruyan.

Mecanismos de seguridad que normalmente impiden el edema

Aunque muchos trastornos pueden causar acumulación de fluidos en los espacios intersticiales, la anomalía debe ser acentuada antes de que aparezca un edema clínicamente significativo. *Tres mecanismos de seguridad importantes impiden normalmente la acumulación de líquido en los espacios intersticiales:*

1. *La distensibilidad de los tejidos es baja mientras la presión hidrostática del líquido intersticial es negativa*. Una baja distensibilidad (definida como el cambio del volumen por milímetro de mercurio que cambie la presión) significa que pequeños aumentos del volumen del líquido intersticial se asocian a aumentos relativamente importantes de la presión hidrostática en el líquido intersticial. Cuando aumenta el volumen del líquido intersticial, la presión hidrostática también aumenta mucho, oponiéndose a una filtración

capilar excesiva. El factor de seguridad que protege frente al edema para este efecto es de unos 3 mmHg en muchos tejidos como la piel.

2. *El flujo de linfa puede aumentar 10-50 veces*. Los vasos linfáticos transportan grandes cantidades de líquido y proteínas en respuesta a un aumento de la filtración capilar. Se ha calculado que el mecanismo de seguridad del aumento del flujo linfático es de unos 7 mmHg.
3. *Se produce un «lavado» de las proteínas del líquido al intersticio a medida que aumenta el flujo de linfa*. La presión en el líquido intersticial aumenta a medida que se incrementa la cantidad de líquido filtrado hacia el intersticio, aumentando el flujo linfático. Este efecto reduce la concentración de proteínas en el intersticio debido a la eliminación de una mayor cantidad de proteínas que pueden filtrarse desde los capilares. El descenso de la concentración de proteínas en el líquido tisular reduce la fuerza de filtración neta a través de los capilares y tiende a evitar una mayor acumulación de líquido. Se ha calculado que el factor de seguridad para este efecto es de unos 7 mmHg en la mayoría de los tejidos.

Cuando se combinan todos estos factores de seguridad, el factor de seguridad total que protege frente al edema es de 17 mmHg.

Capítulo 26: El sistema urinario: anatomía funcional y formación de orina en los riñones

Entre las numerosas funciones homeostáticas que ejercen los riñones se encuentran las siguientes:

- Excreción de productos metabólicos de desecho y sustancias químicas extrañas.
- Regulación de los equilibrios hídrico y electrolítico.
- Regulación de la osmolalidad del líquido corporal y de las concentraciones de electrólitos.
- Regulación de la presión arterial a través de la excreción de cantidades variables de sodio y agua, y de la secreción de sustancias como la renina, que conducen a la formación de productos vasoactivos como la angiotensina II.
- Regulación del equilibrio acidobásico mediante la excreción de ácidos y la regulación de las reservas de amortiguadores de los fluidos corporales.
- Regulación de la producción de eritrocitos mediante la secreción de eritropoyetina, que estimula dicha producción.
- Regulación de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3.
- Gluconeogenia: síntesis de glucosa a partir de aminoácidos durante el ayuno prolongado.
- Secreción, metabolismo y excreción de hormonas.

Anatomía fisiológica de los riñones (p. 322)

Organización general de los riñones y de la vía urinaria

Cada riñón de un ser humano adulto normal pesa unos 150 g y está rodeado de una *cápsula* fibrosa y tensa que protege sus delicadas estructuras internas (fig. 26-1). Las dos regiones principales del riñón son la *corteza* externa y las regiones internas de la *médula*. La médula se divide en 8-10 masas de tejido en forma de cono llamadas *pirámides renales*. La base de cada pirámide se origina en el borde entre la corteza y la médula y termina en la *papila,* que se proyecta en el espacio de la *pelvis renal*, una continuación en forma de abanico de la porción superior del uréter. El borde externo de la pelvis se divide en bolsas abiertas, llamadas *cálices mayores,* que se extienden hacia abajo y se dividen en los *cálices menores,* que recogen la orina de los túbulos de cada papila. Las paredes de los cálices, la pelvis y el uréter contienen elementos contráctiles que empujan la orina hacia la *vejiga,* donde se almacena hasta que se vacía en la *micción*.

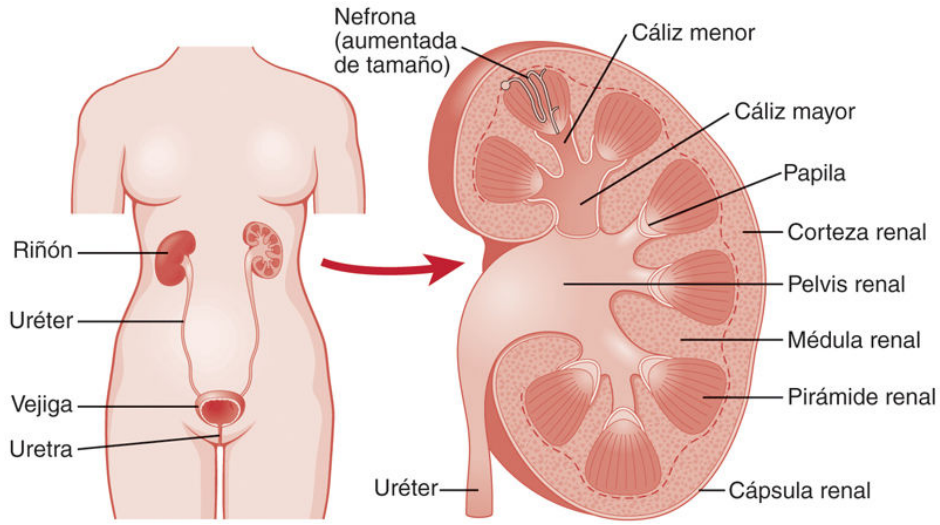


FIGURA 26-1 Organización general de los riñones y del sistema urinario.

El riego sanguíneo de los dos riñones es normalmente de alrededor del 22% del gasto cardíaco

El riego sanguíneo de los dos riñones es normalmente de alrededor del 22% del gasto cardíaco, es decir, 1.100 ml/min. Este riego sanguíneo llega a cada riñón a través de una arteria renal, que va dando lugar a las siguientes ramas progresivamente: *arterias interlobulares, arterias arciformes, arterias interlobulillares* y *arteriolas aferentes,* que acaban en los capilares glomerulares, donde comienza la filtración de grandes cantidades de líquido y solutos (fig. 26-2). Los capilares de cada glomérulo se fusionan hasta formar la *arteriola eferente,* que llega a la segunda red capilar, los *capilares peritubulares,* que rodean a los túbulos renales. Los capilares peritubulares se vacían en los vasos del sistema venoso, que discurren paralelos a los vasos arteriolares y forman progresivamente la *vena interlobulillar,* la *vena arciforme,* la *vena interlobular* y la *vena renal,* que deja el riñón junto a la arteria renal y el uréter. Los *vasos rectos* son capilares peritubulares especializados que se sumergen en la médula renal y discurren paralelos a las asas de Henle. La porción exterior del riñón, la corteza renal, recibe la mayor parte del flujo sanguíneo del riñón;

solo del 1 al 2% del flujo sanguíneo renal total pasa a través de los vasos rectos, que irrigan la médula renal.

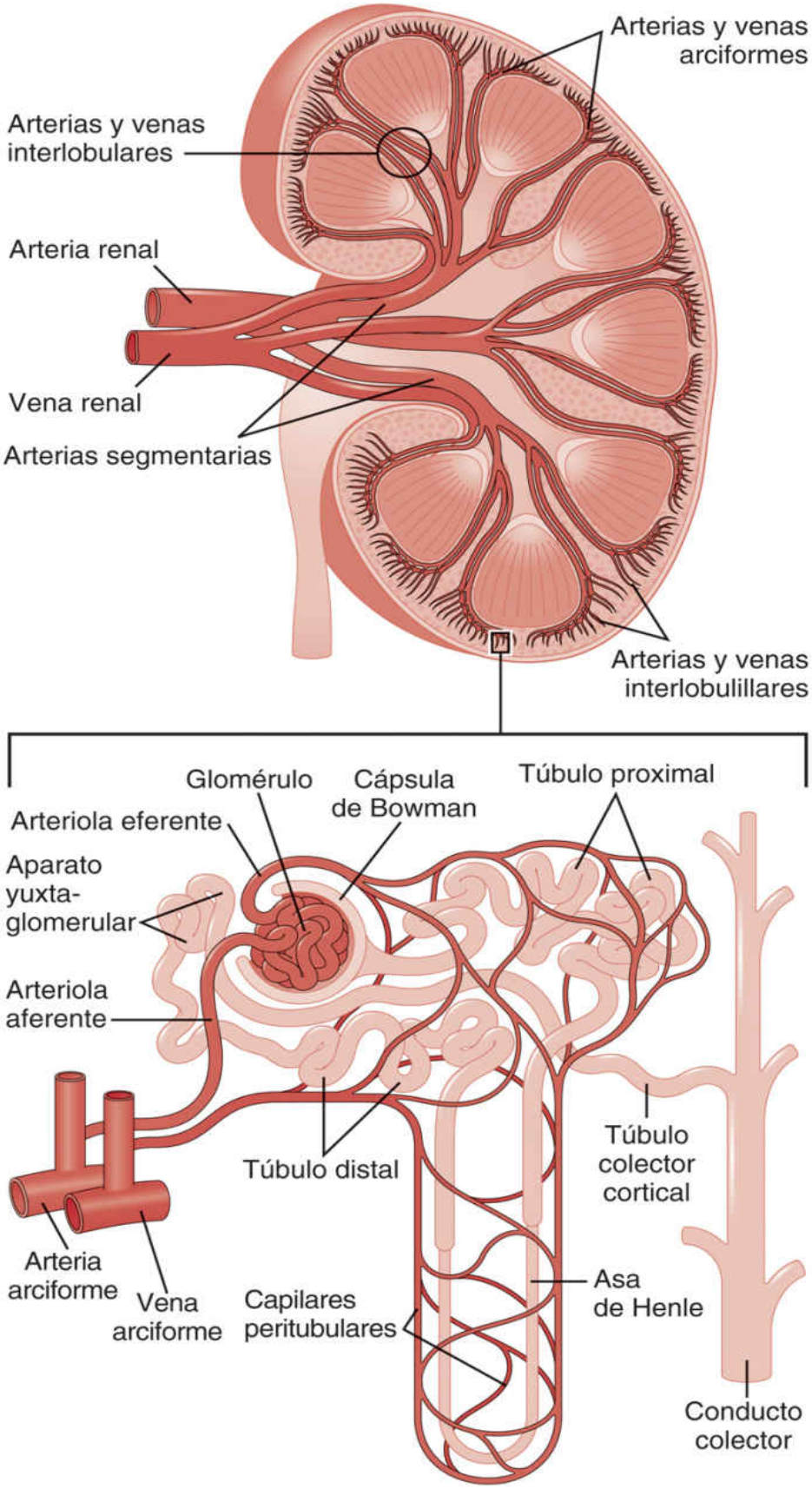

Arterias y venas arciformes
Arterias y venas interlobulares
Arteria renal
Vena renal
Arterias segmentarias
Arterias y venas interlobulillares
Glomérulo
Cápsula de Bowman
Túbulo proximal
Arteriola eferente
Aparato yuxta-glomerular
Arteriola aferente
Túbulo distal
Túbulo colector cortical
Arteria arciforme
Vena arciforme
Capilares peritubulares
Asa de Henle
Conducto colector

FIGURA 26-2 *(Arriba)* Sección de un riñón humano que muestra los principales vasos que aportan flujo sanguíneo al riñón. *(Abajo)* Microcirculación en cada nefrona.

Las dos características distintivas de la circulación renal son: 1) la elevada tasa del flujo sanguíneo, y 2) la presencia de dos lechos capilares, los capilares glomerulares y peritubulares, que se organizan en serie y separados por arteriolas eferentes. Los capilares glomerulares filtran grandes cantidades de líquido y solutos, en su mayor parte reabsorbidos desde los túbulos renales en los capilares peritubulares.

La nefrona es la unidad estructural y funcional del riñón

Cada riñón tiene entre 800.000 y 1.000.000 de nefronas, cada una de las cuales es capaz de formar la orina. Cada nefrona contiene: 1) un penacho de *capilares glomerulares* llamado *glomérulo* por el que se filtran grandes cantidades de líquido desde la sangre; 2) una cápsula que rodea el glomérulo denominada *cápsula de Bowman,* y 3) un *túbulo* largo en el que el líquido filtrado se convierte en orina en su camino a la *pelvis del riñón,* que recibe orina de todas las nefronas.

El túbulo renal se subdivide en los siguientes componentes principales, cada uno de ellos con su características estructurales y funcionales específicas: 1) el *túbulo proximal,* que se encuentra en la porción exterior del riñón (corteza); 2) el *asa de Henle,* que consta de una rama descendente y otra ascendente que se adentran en parte interna del riñón (médula renal); 3) el *túbulo distal,* que se encuentra en la corteza renal, y 4) el *túbulo conector,* el *túbulo colector cortical* y el *conducto colector cortical,* que comienzan en la corteza y discurren hacia la médula para convertirse en 5) el *conducto colector medular*. La orina pasa desde la pelvis renal a la vejiga, donde se almacena hasta que se expulsa finalmente del cuerpo mediante el proceso de *micción*.

Micción (p. 324)

La micción es el proceso mediante el cual la vejiga urinaria se vacía cuando está llena. Se realiza en dos pasos: 1) llenado progresivo de la vejiga hasta que la tensión en sus paredes aumenta por encima de un umbral, lo que desencadena el segundo paso, y 2) activación de un reflejo nervioso, llamado *reflejo miccional,* que se activa y vacía la vejiga o, si esto falla, provoca al menos un deseo consciente de orinar.

Anatomía fisiológica y conexiones nerviosas de la vejiga

Los *uréteres* transportan la orina desde la pelvis renal a la vejiga, donde atraviesan oblicuamente la pared de la vejiga antes de vaciar el líquido en la cámara vesical. Mientras la orina fluye por los uréteres hacia la vejiga no se producen cambios sustanciales en su composición. Las contracciones peristálticas en el uréter se potencian con la estimulación parasimpática, y obligan a la orina a pasar desde la pelvis renal hacia la vejiga.

La vejiga urinaria es una cámara de músculo liso con dos componentes principales: 1) el *cuerpo,* que es la porción principal de la vejiga en la que se recoge la orina, y 2) el *cuello,* que es una extensión con forma de embudo del cuerpo que lo conecta con la uretra.

El músculo liso de la vejiga se llama *músculo detrusor*. Cuando sus fibras se contraen, pueden aumentar la presión en la vejiga hasta 40-60 mmHg, siendo un paso importante en el vaciamiento de la vejiga.

El cuello vesical (uretra posterior) está formado por músculo detrusor entrelazado con una gran cantidad de tejido elástico. El músculo de esta zona se denomina *esfínter interno* y su tono natural evita que la vejiga se vacíe hasta que la presión en la parte principal de la vejiga aumente por encima de un umbral crítico.

Más allá de la uretra posterior, la uretra atraviesa el *diafragma urogenital,* que contiene una capa de músculo llamada *esfínter externo* de la vejiga. Este músculo es un músculo esquelético voluntario y puede usarse para impedir conscientemente la micción incluso cuando los controles involuntarios intentan vaciar la vejiga.

Los nervios pélvicos proporcionan la principal inervación nerviosa de la vejiga

En los nervios pélvicos, que conectan con la médula espinal a través del *plexo sacro,* discurren *fibras nerviosas sensitivas* y *motoras*. Las fibras sensitivas detectan el grado de distensión de la pared de la vejiga e inician los reflejos que provocan el vaciamiento de la vejiga. Los nervios motores transmitidos en los nervios pélvicos son *fibras parasimpáticas*.

El reflejo miccional es un reflejo medular

El reflejo miccional es un único ciclo completo de: 1) aumento rápido y progresivo de la presión; 2) aumento mantenido de la presión, y 3) retorno de la presión al tono basal de la vejiga, de la siguiente forma:

- Las señales sensitivas de los receptores de distensión vesicales son conducidas a los segmentos sacros de la médula espinal a través de los nervios pélvicos y, después, vuelven de nuevo a la vejiga a través de las fibras nerviosas parasimpáticas por medio de estos mismos nervios.
- Una vez que el reflejo miccional es lo suficientemente poderoso, provoca otro reflejo que pasa a través de los *nervios pudendos* hasta el esfínter externo para inhibirlo. Si esta inhibición es más potente que las señales constrictoras voluntarias al esfínter externo, se produce la micción.
- El reflejo miccional es un reflejo medular autónomo, pero puede ser inhibido o facilitado por los centros encefálicos en el tronco del encéfalo, principalmente en la *protuberancia,* y

varios centros localizados en la *corteza cerebral* que son principalmente excitadores, aunque pueden ser inhibidores.

La formación de la orina es el resultado de la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular (p. 329)

El primer paso en la formación de la orina es la filtración del líquido desde los capilares glomerulares hacia los túbulos renales. A medida que el filtrado glomerular fluye a través de los túbulos, se reduce el volumen de filtrado y su composición se altera mediante la reabsorción tubular (el retorno del agua y los solutos desde los túbulos hacia la sangre) y la secreción tubular (el movimiento neto de agua y solutos hacia los túbulos), cada uno de los cuales es muy variable dependiendo de las necesidades corporales. Por tanto, la excreción de diferentes sustancias en la orina implica combinaciones específicas de filtración, reabsorción y secreción, como expresa la siguiente relación:

$$\text{Velocidad de excreción urinaria} = \text{velocidad de filtración} - \text{velocidad de reabsorción} + \text{velocidad de secreción}$$

En general, la reabsorción tubular es cuantitativamente más importante que la secreción tubular en la formación de la orina, pero la secreción es relevante para determinar las cantidades de iones potasio e hidrógeno y algunas otras sustancias. Los productos de desecho metabólicos que deben eliminarse de la sangre, como la urea, la creatinina, el ácido úrico y los uratos, se reabsorben mal y por ello se excretan en grandes cantidades en la orina. Ciertas sustancias extrañas y fármacos se reabsorben de forma deficiente y se secretan desde la sangre a los túbulos, de manera que su excreción es alta. Por el contrario, los electrólitos, como los iones sodio, cloruro y bicarbonato, se reabsorben en gran medida, de manera que solo se detectan en la orina pequeñas cantidades. Algunas sustancias

nutritivas, como los aminoácidos y la glucosa, se reabsorben completamente desde los túbulos y no aparecen normalmente en la orina, aunque se filtren grandes cantidades por los capilares glomerulares.

Cada uno de estos procesos está regulado fisiológicamente y los cambios en las tasas de excreción de diversas sustancias pueden producirse, claramente, a través de cambios en la filtración glomerular, la reabsorción tubular o la secreción tubular, como se expone en los capítulos 27 y 28.

Capítulo 27: Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control

El primer paso en la formación de orina es la filtración de grandes cantidades de líquidos y solutos a través de los capilares glomerulares; cada día se filtran casi 180 l de líquido. La mayor parte de este filtrado se reabsorbe, lo que deja solo 1 l aproximadamente de líquido para su excreción al día, si bien la tasa de excreción renal de líquidos puede ser muy variable dependiendo de la ingestión de líquidos.

Composición del filtrado glomerular

La composición del filtrado glomerular es casi idéntica a la del plasma, excepto porque normalmente no contiene proteínas (solo en torno al 0,03%). La filtración glomerular (FG) es normalmente de 125 ml/min, o un 20% del flujo plasmático renal; por tanto, la fracción de flujo plasmático renal que se filtra *(fracción de filtración)* es de 0,2.

Determinantes de la FG (p. 333)

La FG está determinada por la *presión de filtración neta* a través de los capilares glomerulares y el *coeficiente de filtración capilar glomerular* (K_f), que es el producto de la permeabilidad y la superficie de los capilares.

$$FG = K_f \times \text{presión de filtración neta}$$

La presión de filtración neta es la suma de las fuerzas hidrostáticas y coloidosmóticas que actúan a través de los capilares glomerulares, e incluye: 1) la presión hidrostática dentro de los capilares glomerulares, la presión hidrostática glomerular (P_G), que normalmente es de 60 mmHg y favorece la filtración; 2) la presión hidrostática en la cápsula de Bowman (P_B) fuera de los capilares, que normalmente es de 18 mmHg y se opone a la filtración; 3) la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas en el capilar glomerular (π_G), con un valor medio de 32 mmHg y que se opone a la filtración, y 4) la presión coloidosmótica de las proteínas en la cápsula de Bowman (π_B), que es cercana a cero y, por tanto, en condiciones normales tiene poco efecto en la filtración.

$$\text{Presión de filtración neta} = P_G - P_B - \pi_G = 10 \text{ mmHg}$$
$$FG = K_f \times (P_G - P_B - \pi_B) = 125 \text{ ml/min}$$

El descenso del coeficiente de filtración glomerular capilar (K_f) disminuye la FG

Aunque los cambios del K_f tienen un efecto proporcional en la FG, no es un mecanismo primario para su control fisiológico. No obstante, en algunas enfermedades como la *hipertensión* no controlada y la *diabetes mellitus,* la FG se reduce porque aumenta el espesor de la membrana del capilar glomerular o porque se produce

un daño importante en los capilares y la pérdida de la superficie de filtración capilar, lo que reduce el K_f.

El aumento de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman reduce la FG

Si bien los cambios de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman no controlan la FG, en ciertos estados patológicos como la obstrucción de la vía urinaria la presión en la cápsula de Bowman puede aumentar mucho y provocar una reducción grave de la FG. Por ejemplo, la precipitación del calcio o del ácido úrico puede dar lugar a «cálculos» que se alojan en la vía urinaria, a menudo en el uréter, lo que obstruye el flujo en la vía urinaria y aumenta la presión en la cápsula de Bowman.

El aumento de la presión capilar coloidosmótica glomerular disminuye la FG

Los dos factores que influyen en la presión coloidosmótica capilar glomerular son: 1) la presión coloidosmótica del plasma arterial, y 2) la fracción del plasma filtrada por los capilares glomerulares *(fracción de filtración)*. El aumento de la presión arterial coloidosmótica o de la fracción de filtración aumenta la presión coloidosmótica capilar glomerular. Por el contrario, el descenso de la presión coloidosmótica plasmática arterial o de la fracción de filtración reduce la presión coloidosmótica glomerular. Como la fracción de filtración es la relación FG/flujo plasmático renal, el descenso del flujo plasmático renal aumenta la fracción de filtración. Por tanto, el descenso del flujo sanguíneo renal tiende a aumentar la presión coloidosmótica glomerular y disminuye la FG, incluso con una presión hidrostática glomerular constante.

El aumento de la presión hidrostática capilar glomerular incrementa la FG

La presión hidrostática glomerular está determinada por tres variables, todas ellas bajo control fisiológico:

- *Presión arterial*. El aumento de la presión arterial tiende a elevar la presión hidrostática glomerular y, por tanto, a aumentar la FG. Sin embargo, este efecto está amortiguado por mecanismos *autorreguladores,* que reducen el efecto de la presión arterial en la presión glomerular.
- *Resistencia arteriolar aferente*. El aumento de la resistencia en las arteriolas aferentes reduce la presión hidrostática glomerular y disminuye la FG (fig. 27-1).
- *Resistencia arteriolar eferente*. El aumento de la resistencia arteriolar eferente aumenta la resistencia al flujo de salida de los capilares glomerulares y la presión hidrostática glomerular, lo que tiende a aumentar la FG mientras que el aumento de la resistencia eferente no reduzca el flujo sanguíneo renal en mayor grado (v. fig. 27-1). Si la constricción eferente es intensa (p. ej., un incremento por encima del triple de la resistencia arteriolar eferente), el aumento de la presión coloidosmótica supera el incremento de la presión hidrostática capilar glomerular y reduce la FG.

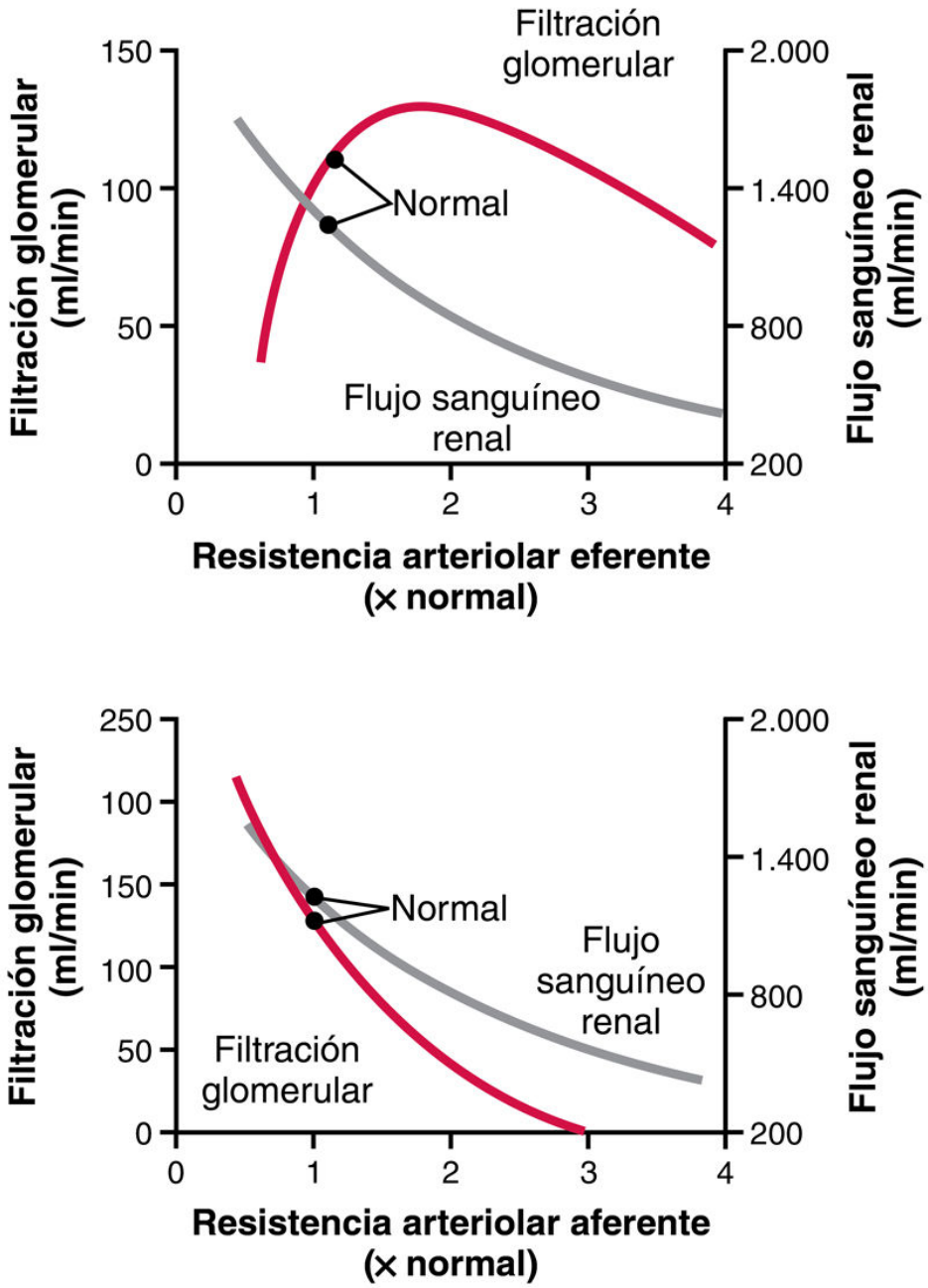


FIGURA 27-1 Efecto del cambio en la resistencia arteriolar aferente o en la eferente sobre la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal.

Flujo sanguíneo renal (p. 336)

Aunque los dos riñones constituyen únicamente en torno al 0,4% del peso corporal total, reciben un flujo combinado de 1.100 ml/min aproximadamente, o cerca del 22% del gasto cardíaco. Un objetivo importante de este flujo elevado es suministrar el plasma suficiente para las altas velocidades de filtración glomerular que son necesarias para una regulación precisa de los volúmenes de líquidos corporales y las concentraciones de soluto. Por lo tanto, los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo renal están relacionados estrechamente con los que controlan la FG y la excreción renal.

El flujo sanguíneo renal está determinado por el gradiente de presión a través de la vasculatura renal y por la resistencia vascular renal total, según se expresa en la siguiente relación:

$$\text{Flujo sanguíneo renal} = \frac{(\text{presión arterial renal} - \text{presión venosa renal})}{\text{resistencia vascular renal total}}$$

La resistencia vascular renal total es la suma de las resistencias de los segmentos vasculares individuales, incluidas las arterias, las arteriolas, los capilares y las venas. La mayor parte de la resistencia vascular renal reside en tres segmentos principales: arterias interlobulillares, arteriolas aferentes y arteriolas eferentes.

Los sistemas neurohormonales y los mecanismos intrarrenales controlan la FG y el flujo sanguíneo renal (p. 337)

Los determinantes de la FG más variables y que están más sujetos al control fisiológico son la presión hidrostática glomerular y la presión coloidosmótica capilar glomerular. Estas variables, a su vez, están influenciadas por el sistema nervioso simpático, las hormonas y los autacoides (sustancias vasoactivas que liberan los riñones) y otros controles de retroalimentación que son intrínsecos a los riñones.

Una intensa activación del sistema nervioso simpático disminuye la FG

La intensa activación del sistema nervioso simpático contrae las arteriolas renales y disminuye el flujo sanguíneo renal y la FG. Este efecto es más importante reduciendo la FG durante alteraciones agudas intensas como las provocadas por una reacción de defensa, una isquemia cerebral o una hemorragia intensa.

Hormonas y autacoides controlan la FG y el flujo sanguíneo renal

Varias hormonas y autacoides pueden, también, influir en la FG y el flujo sanguíneo renal:

- *La noradrenalina y la adrenalina,* liberadas desde la médula suprarrenal, contraen las arteriolas aferentes y eferentes y disminuyen la FG y el flujo sanguíneo renal.
- *La endotelina,* un péptido liberado por las células endoteliales vasculares dañadas de los riñones y otros tejidos, contrae las

arteriolas renales y disminuye la FG y el flujo sanguíneo renal.

- *La angiotensina II* contrae las arteriolas eferentes en mayor grado que las arteriolas aferentes y, por tanto, tiende a aumentar la presión hidrostática glomerular mientras disminuye el flujo sanguíneo renal. El aumento de la formación de la angiotensina II suele deberse al descenso de la presión arterial o de la depleción de volumen, y ambas causas tienden a reducir la FG. En esos casos, la angiotensina II previene el descenso de la FG al contraer las arteriolas eferentes.
- *El óxido nítrico derivado del endotelio* reduce la resistencia vascular renal y aumenta la FG y el flujo sanguíneo renal. Es un autacoide liberado por el endotelio vascular de todo el cuerpo y es importante para evitar una vasoconstricción excesiva de los riñones.
- *Las prostaglandinas* (especialmente, las E_2 e I_2) amortiguan los efectos vasoconstrictores de los nervios simpáticos o de la angiotensina II, en especial sus efectos constrictores sobre las arteriolas aferentes. Por tanto, el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas (p. ej., con ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos) puede causar un descenso significativo de la FG y el flujo sanguíneo renal, especialmente en pacientes cuyo volumen de líquido extracelular está reducido como consecuencia de vómitos, diarrea, deshidratación o tratamiento con diuréticos.

La FG y el flujo sanguíneo renal se autorregulan cuando se modifica la presión arterial (p. 338)

En los riñones normales, una reducción en la presión arterial hasta tan solo 75 mmHg o un incremento de hasta 160 mmHg cambian habitualmente la FG en un pequeño porcentaje. Esta relativa constancia entre la FG y el flujo sanguíneo renal se conoce como *autorregulación*. Aunque la autorregulación de la FG y el flujo sanguíneo renal no es perfecta, impide cambios potencialmente significativos de la FG y, por tanto, en la excreción renal de agua y solutos que, de otro modo, se producirían con los cambios de la presión arterial.

La retroalimentación tubuloglomerular es un componente fundamental de la autorregulación renal

La retroalimentación tubuloglomerular tiene dos partes: un mecanismo de retroalimentación arteriolar aferente y un mecanismo de retroalimentación arteriolar eferente, ambos dependientes de disposiciones anatómicas especiales del *complejo yuxtaglomerular*. El complejo yuxtaglomerular consta de las *células de la mácula densa* en la porción inicial del túbulo distal y las *células yuxtaglomerulares* en las paredes de las arteriolas aferentes y eferentes. Cuando la presión arterial disminuye, se reduce el cloruro de sodio en las células de la mácula densa, que perciben estos cambios. El descenso de la concentración de cloruro sódico en la mácula densa causa, a su vez, dos efectos principales: 1) reduce la resistencia al flujo sanguíneo en las arteriolas aferentes, lo que eleva la presión hidrostática glomerular y ayuda a normalizar la FG, y 2) aumenta la liberación de renina en las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferente y eferente, lo que acaba aumentando la formación de angiotensina II. Finalmente, la angiotensina II eleva la presión arterial, contrae las

arteriolas eferentes, incrementa la presión hidrostática glomerular y ayuda a normalizar la FG.

El mecanismo miógeno contribuye a la autorregulación del flujo sanguíneo renal y la FG

Este mecanismo se refiere a la capacidad intrínseca de los vasos sanguíneos para contraerse cuando aumenta la presión arterial. La constricción impide el sobreestiramiento del vaso y, al aumentar la resistencia vascular, también evita el aumento excesivo del flujo sanguíneo renal y la FG cuando la presión arterial aumenta. Por el contrario, el mecanismo miógeno reduce la resistencia vascular al disminuir la presión arterial.

Otros factores que alteran el flujo sanguíneo renal y la FG

- *Una ingestión elevada de proteínas* aumenta el flujo sanguíneo renal y la FG, en parte por la estimulación del crecimiento de los riñones y por la reducción de la resistencia vascular renal. La retroalimentación tubuloglomerular contribuye al efecto de una dieta rica en proteínas para elevar la FG. Una alimentación rica en proteínas aumenta la liberación de aminoácidos en la sangre, que se reabsorben en el túbulo proximal a través de un cotransporte con sodio que, a su vez, aumenta la reabsorción de aminoácidos y sodio en el túbulo proximal, disminuye el aporte de cloruro de sodio a la mácula densa, disminuye la resistencia arteriolar aferente y aumenta la FG.
- *La hiperglucemia,* que aparece en la diabetes mellitus no controlada, también aumenta el flujo sanguíneo renal y la FG a través de la retroalimentación tubuloglomerular, porque la glucosa, como los aminoácidos, utiliza el mismo cotransporte con sodio en el túbulo proximal.

- *Los glucocorticoides* aumentan el flujo sanguíneo renal y la FG al reducir la resistencia vascular renal.
- *La fiebre* aumenta el flujo sanguíneo renal y la FG al reducir la resistencia vascular renal.
- *El envejecimiento* disminuye el flujo sanguíneo renal y la FG, principalmente porque se reduce el número de nefronas funcionantes, y el flujo sanguíneo renal y la FG normalmente disminuyen en un 10% por cada decenio de vida después de los 40 años.

Capítulo 28: Reabsorción y secreción tubular renal

Después de que el filtrado glomerular pase por los túbulos renales, fluye de forma secuencial a través del *túbulo proximal,* el *asa de Henle,* el *túbulo distal,* el *túbulo colector* y el *conducto colector,* antes de eliminarse por la orina. A lo largo de este recorrido, algunas sustancias se reabsorben en los túbulos y vuelven a la sangre capilar peritubular, mientras que otras son secretadas desde la sangre a los túbulos. La orina que se forma y todas las sustancias que contiene representan la suma de tres procesos renales básicos.

Excreción urinaria = filtración glomerular – reabsorción tubular + secreción tubular

Secreción tubular: movimiento neto de solutos desde los capilares peritubulares hacia los túbulos

Algunas sustancias entran en los túbulos no solo mediante filtración glomerular, sino también mediante secreción desde los capilares peritubulares hacia los túbulos, en dos etapas: 1) difusión simple desde los capilares peritubulares hacia el intersticio renal, y 2) movimiento de la sustancia a través del epitelio tubular en la luz mediante transporte activo o pasivo. Las sustancias que se segregan activamente en los túbulos son *iones potasio* e *hidrógeno,* además de algunos *ácidos* y *bases orgánicos* y otras sustancias que aparecen en la orina.

Reabsorción de solutos y agua desde los túbulos en los capilares peritubulares

Para que una sustancia sea reabsorbida, debe transportarse primero a través de la membrana epitelial tubular renal hacia el líquido intersticial y, después, a través de la membrana capilar peritubular de vuelta hacia la sangre. Los solutos se pueden transportar a través de las membranas celulares *(vía transcelular)* mediante transporte activo o pasivo o a través de los espacios entre las uniones celulares *(vía paracelular)* mediante transporte pasivo. El agua es transportada a través de y entre las células epiteliales por ósmosis.

Después de la absorción en el líquido intersticial renal, el agua y los solutos se transportan a través de las paredes del capilar peritubular por *ultrafiltración (flujo en masa),* que está mediada por fuerzas hidrostáticas y coloidosmóticas. Al contrario que los capilares glomerulares, que filtran grandes cantidades de líquido y solutos, los capilares peritubulares tienen una gran fuerza reabsortiva que desplaza con rapidez el líquido y los solutos desde el intersticio renal a la sangre.

Las tasas de reabsorción de las sustancias son selectivas y muy variables

Algunas sustancias filtradas, como la glucosa y los aminoácidos, se reabsorben del todo en los túbulos, por lo que su excreción urinaria es prácticamente nula (**tabla 28-1**).

Tabla 28-1 Filtración, reabsorción y excreción de diferentes sustancias por los riñones

Sustancia	Cantidad filtrada	Cantidad reabsorbida	Cantidad excretada	Carga filtrada reabsorbida (%)
Glucosa (g/día)	180	180	0	100
Bicarbonato (mmol/día)	4.320	4.318	2	> 99,9
Sodio (mmol/día)	25.560	25.410	150	99,4
Cloruro (mmol/día)	19.440	19.260	180	99,1
Urea (g/día)	46,8	23,4	23,4	50
Creatinina (g/día)	1,8	0	1,8	0

Muchos de los iones del plasma, como el sodio, el cloruro y el bicarbonato, también se reabsorben en gran medida, pero su reabsorción y excreción urinarias varían dependiendo de las necesidades del organismo. En cambio, los productos de desecho, como la urea y la creatinina, se reabsorben mal en los túbulos y se excretan en cantidades relativamente grandes. La reabsorción tubular es muy selectiva y permite que los riñones regulen la excreción de sustancias de manera independiente unas de otras.

El transporte activo requiere energía y puede desplazar los solutos en contra de un gradiente electroquímico

El transporte que está acoplado directamente a una fuente de energía, como la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP), se llama *transporte activo primario.* Un ejemplo de esto es la *bomba adenosina trifosfatasa (ATPasa) sodio-potasio,* que desempeña un papel fundamental en la reabsorción de iones sodio en muchas partes de la nefrona. Las *membranas basolaterales* de las células epiteliales tubulares tienen un extenso sistema ATPasa sodio-potasio que hidroliza el ATP y usa la energía liberada para transportar los iones

sodio fuera de la célula hacia el intersticio renal. Al mismo tiempo, el potasio es transportado desde el intersticio al interior de la célula. Este bombeo de sodio fuera de la célula a través de la membrana basolateral favorece la difusión pasiva de sodio en la célula a través de la *membrana luminal* (el lado que mira a la luz tubular) y la difusión pasiva de potasio hacia el exterior de la célula en la luz tubular.

Algunas partes de la nefrona tienen medios adicionales para hacer que grandes cantidades de sodio se desplacen al interior de la célula. En el túbulo proximal hay un *borde en cepillo* extenso en el lado luminal de la membrana que multiplica por 20 la superficie. También existen *proteínas transportadoras de sodio* que fijan los iones en el lado luminal de la membrana y lo liberan dentro de la célula, lo que constituye una *difusión facilitada* del sodio a través de la membrana hacia el interior de la célula. Estas proteínas transportadoras son también importantes para el transporte activo secundario de otras sustancias como la glucosa y los aminoácidos.

Reabsorción activa secundaria de glucosa y aminoácidos a través de la membrana tubular renal

En el transporte activo secundario, dos o más sustancias se ponen en contacto con una determinada proteína de la membrana y ambas atraviesan juntas la membrana. Cuando una sustancia (p. ej., el sodio) difunde a favor de su gradiente electroquímico, la energía liberada se utiliza para que otra sustancia (p. ej., la glucosa) pase en contra de su gradiente electroquímico. El transporte activo secundario no precisa energía que proceda directamente del ATP o de otras fuentes de fosfatos de alta energía; por el contrario, la fuente directa de energía es la liberada por la difusión simultánea facilitada de otra sustancia transportada a favor de su propio gradiente electroquímico.

Los transportes máximos se presentan a menudo para sustancias que son transportadas activamente

Muchos de los nutrientes, como la glucosa y los aminoácidos, son reabsorbidos a través de un transporte activo secundario con sodio. En la mayoría de esas sustancias, la reabsorción muestra un *transporte máximo,* que se refiere a la tasa máxima de reabsorción. Cuando la carga filtrada de esas sustancias supera el transporte máximo, se excreta la cantidad sobrante. El *umbral* es la carga tubular en la que se excede el transporte máximo en una o más nefronas, provocando la aparición de ese soluto en la orina. El umbral corresponde habitualmente a una carga tubular algo menor que el transporte máximo, ya que no todas las nefronas tienen el mismo transporte máximo y algunas excretan glucosa antes de que otras hayan alcanzado su transporte máximo.

La reabsorción de agua osmótica se acopla a la reabsorción de sodio

Cuando los solutos se transportan fuera del túbulo mediante un transporte activo primario o secundario, sus concentraciones tienden a reducirse dentro del túbulo y a aumentar en el intersticio renal. Este efecto crea una diferencia de concentración que produce la ósmosis del agua en la misma dirección que la de los solutos que se transportan (desde la luz tubular hacia el intersticio renal). Algunas partes del túbulo renal, en especial el *túbulo proximal,* son muy permeables al agua, y la reabsorción del agua es tan rápida que solo hay un gradiente de concentración pequeño para los solutos que atraviesan la membrana tubular. En la *parte ascendente del asa de Henle,* la permeabilidad al agua es siempre baja, de manera que casi no se reabsorbe agua a pesar del gran gradiente osmótico. En los *túbulos distales,* los *túbulos colectores* y los *conductos colectores,* la permeabilidad al agua depende de la presencia o ausencia de *hormona antidiurética* (ADH). En presencia de ADH, estas secciones del túbulo renal son muy permeables al agua. Una gran parte del flujo osmótico de agua en los túbulos renales tiene lugar a través de canales de agua *(acuaporinas)* en las membranas celulares. En los túbulos distales y colectores y en los conductos colectores, la

inserción de estas acuaporinas en la membrana celular está regulada por la ADH.

Algunos solutos se reabsorben por difusión pasiva

Cuando el sodio, un ion positivo, se reabsorbe a través de la célula tubular, los iones negativos como el *cloruro* también tienden a difundir pasivamente a través de la vía paracelular (entre las células). Se produce la reabsorción adicional de cloruro porque se crea un gradiente de concentración cuando el agua se reabsorbe del túbulo por ósmosis, lo que concentra los iones cloruro en la luz tubular.

Las sustancias sin carga, como la *urea,* también se reabsorben de forma pasiva debido a que la reabsorción del agua tiende a concentrar esos solutos en la luz tubular, favoreciendo su difusión hacia el intersticio renal. La urea y muchos otros productos de desecho no atraviesan tan fácilmente el túbulo como el agua, por lo que se excretan por la orina en grandes cantidades.

Reabsorción y secreción a lo largo de diferentes partes de la nefrona (p. 348)

Los túbulos proximales tienen una elevada capacidad de reabsorción y secreción

El 65% de la carga filtrada de agua, sodio, cloruro, potasio y varios electrólitos más se reabsorbe en los túbulos proximales. Por tanto, una de las funciones importantes de los túbulos proximales es conservar las sustancias que el cuerpo necesita, como glucosa, aminoácidos, proteínas, agua y electrólitos. Por el contrario, los túbulos proximales no son tan permeables a los productos de desecho del cuerpo y se reabsorben en un porcentaje mucho menor de la carga filtrada. El túbulo proximal es también un importante lugar para la secreción de grandes cantidades de iones hidrógeno y ácidos y bases orgánicos.

El asa de Henle consta de tres segmentos con funciones diferentes: el segmento descendente fino, el segmento ascendente fino y el segmento ascendente grueso

El asa de Henle se introduce en la médula renal y es importante para la concentración de la orina. La *parte descendente fina del asa de Henle* es muy permeable al agua, que se reabsorbe con rapidez desde el líquido tubular hacia el intersticio hiperosmótico (la osmolaridad aumenta hasta 1.200-1.400 mOsm/l en el interior de la médula renal); alrededor del 20% del volumen del filtrado glomerular se reabsorbe en la rama descendente fina del asa de Henle, con lo que el líquido tubular se torna hiperosmótico a medida que se desplaza hacia la zona más interna de la médula renal.

En *los segmentos fino y grueso de la rama ascendente del asa de Henle,* la permeabilidad al agua es prácticamente nula, pero allí se reabsorben

grandes cantidades de sodio, cloruro y potasio, y el líquido tubular se diluye (hipotónico) a medida que vuelve hacia la corteza. Al mismo tiempo, el transporte activo de cloruro de sodio desde la rama ascendente gruesa del asa de Henle hacia el intersticio hace que haya una concentración muy alta de esos iones en el líquido intersticial de la médula renal.

La reabsorción de cloruro de sodio en el asa de Henle está estrechamente relacionada con la actividad de bomba ATPasa sodio-potasio en las membranas basolaterales. Asimismo, el cloruro de sodio se transporta con rapidez a través de la membrana luminal mediante un *cotransportador de 1-sodio, 2-cloruro, 1-potasio.* En torno al 25% de las cargas filtradas de sodio, cloruro y potasio se reabsorben en el asa de Henle, principalmente en su rama ascendente gruesa. En la rama ascendente gruesa del asa de Henle también se absorben cantidades considerables de otros iones, como calcio, bicarbonato y magnesio.

La rama ascendente gruesa del asa de Henle es el lugar de acción de los poderosos *diuréticos del asa* furosemida, ácido etacrínico y bumetanida, todos los cuales inhiben la acción del cotransportador 1-sodio, 2-cloruro, 1-potasio.

En líquido tubular se diluye en el inicio del túbulo distal

El segmento grueso del asa ascendente se vacía en el túbulo distal. La porción inicial del túbulo distal forma parte del *complejo yuxtaglomerular,* que proporciona un control de retroalimentación de la FG y del flujo sanguíneo en esta misma nefrona, como se comenta en el capítulo 27. La siguiente parte del túbulo distal cuenta con muchas de las características de la rama ascendente del asa de Henle y reabsorbe con avidez la mayoría de los iones, pero es casi totalmente impermeable al agua y a la urea. Por esta razón, se la denomina *segmento diluyente;* también diluye el líquido tubular. El líquido que abandona esta parte de la nefrona normalmente tiene una osmolaridad de solo 100 mOsm/l.

Un *cotransportador de sodio-cloruro* desplaza el cloruro de sodio desde la luz hacia las células epiteliales de la parte inicial del túbulo

distal. Los *diuréticos tiacídicos,* que se usan ampliamente para tratar trastornos como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, inhiben el cotransportador sodio-cloruro.

La porción final del túbulo distal y el túbulo colector cortical tienen características funcionales parecidas

Los túbulos distales y los túbulos colectores corticales tienen dos tipos especiales de células, las *células principales,* que absorben el sodio y el agua desde la luz y segregan el potasio hacia la luz, y las *células intercaladas,* que pueden reabsorber iones potasio y secretan iones hidrógeno a la luz tubular.

Las membranas tubulares de ambos segmentos son prácticamente impermeables a la urea y su permeabilidad al agua está controlada por la concentración de ADH. Con concentraciones altas de ADH, estos segmentos tubulares permanecen permeables al agua. La reabsorción de sodio y la secreción de potasio por las células principales están controladas por la hormona *aldosterona.* La secreción de iones hidrógeno por las células intercaladas desempeña un importante papel en la regulación acidobásica de los líquidos corporales.

Las células principales son los primeros lugares de acción de los *diuréticos ahorradores de potasio,* incluidas la *espironolactona y la eplerenona* (antagonistas de los efectos de la aldosterona del receptor mineralocorticoide), y la *amilorida* (un bloqueante de los canales de sodio).

Existen dos tipos de células intercaladas, A y B. Las *células intercaladas de tipo A* secretan iones hidrógeno por medio de un transportador de hidrógeno-ATPasa y por un transportador de hidrógeno-potasio-ATPasa que también reabsorbe los iones potasio. Las células intercaladas de tipo A son especialmente importantes para eliminar los iones hidrógeno a la vez que reabsorben el bicarbonato en caso de acidosis. Las *células intercaladas de tipo B* tienen funciones opuestas a las de tipo A y secretan bicarbonato en la luz tubular a la vez que reabsorben iones hidrógeno en la alcalosis.

Los conductos colectores medulares son el lugar del procesamiento final de la orina

Aunque los conductos colectores medulares reabsorben menos del 10% del agua y del sodio filtrados, son el lugar final de procesamiento de la orina y, por ello, desempeñan una función muy importante en la determinación de la eliminación final en la orina de agua y de solutos. Las características especiales de este segmento tubular son:

1. Su permeabilidad al agua está controlada por la concentración de ADH. Con concentraciones altas de ADH, el agua se reabsorbe ávidamente y se concentran la mayoría de los solutos en orina.
2. Si es muy permeable a la urea y unos *transportadores de urea* especiales facilitan su difusión a través de las membranas luminales y basolaterales. Este proceso permite que parte de la urea tubular se reabsorba en el intersticio medular, lo que ayuda a aumentar la osmolalidad de la médula renal, contribuyendo a la capacidad global de los riñones de formar una orina concentrada.
3. Secreta iones hidrógeno contra un gran gradiente de concentración, por lo que también participa en la regulación del equilibrio acidobásico.

Regulación de la reabsorción tubular (p. 355)

Debido a que es esencial mantener un equilibrio preciso entre la reabsorción tubular y la filtración glomerular, hay múltiples mecanismos de control nerviosos, hormonales y locales que regulan la reabsorción tubular, así como los hay para el control de la filtración glomerular. Una característica importante de la reabsorción tubular es que la reabsorción de algunos solutos puede regularse independientemente de la de otros, en especial mediante mecanismos de control hormonal.

Equilibrio glomerulotubular: la capacidad intrínseca de los túbulos de aumentar su grado de reabsorción en respuesta a una mayor carga tubular

Si la FG aumenta, el grado de reabsorción tubular absoluta aumenta, aproximadamente, en proporción. Aunque el equilibrio glomerulotubular ayuda a evitar sobrecargas en los segmentos más distales del túbulo renal cuando la FG aumenta, no evita por completo cambios en la excreción urinaria. Así, la autorregulación de la FG y el equilibrio glomerulotubular trabajan en conjunto para evitar cambios excesivos en el flujo de líquido en los túbulos distales cuando existen perturbaciones, como un aumento en la presión arterial, que en caso contrario perjudicarían la homeostasis de sodio y de volumen.

Las fuerzas físicas en el líquido capilar peritubular y el líquido intersticial renal influyen en la reabsorción tubular

A medida que el filtrado glomerular atraviesa los túbulos renales, se reabsorbe más del 99% del agua y la mayoría de los solutos, primero en el intersticio renal y después en los capilares peritubulares. Del

líquido que se filtra normalmente en los capilares glomerulares (125 ml/min), unos 124 ml/min se reabsorben en los capilares peritubulares.

La reabsorción capilar peritubular está regulada por las presiones hidrostática y coloidosmótica a través de los capilares y por el coeficiente de filtración capilar (K_f), como se demuestra mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Reabsorción} = K_f \times (P_c - P_{if} - \pi_c + \pi_{if})$$

donde P_c es la presión hidrostática capilar peritubular, P_{if} es la presión hidrostática en el líquido intersticial, π_c es la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas en el capilar peritubular, y π_{if} es la presión coloidosmótica de las proteínas en el intersticio renal. Los dos principales determinantes de la reabsorción capilar peritubular que dependen directamente de los cambios hemodinámicos renales son las presiones hidrostática y coloidosmótica de los capilares peritubulares. A su vez, la presión hidrostática capilar peritubular depende de: 1) la presión arterial, y 2) la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes (**tabla 28-2**).

Tabla 28-2 Factores que pueden influir en la reabsorción capilar peritubular

↑ P_c → ↓ Reabsorción

↓ R_A → ↑ P_c

↓ R_E → ↑ P_c

↑ Presión arterial → ↑ P_c

↑π_c → ↑ reabsorción

↑ π_A → ↑ π_c

↑ FF → ↑ π_c

↑ Coeficiente de filtración capilar → ↑ reabsorción

π_A, presión coloidosmótica plasmática arterial; π_c, presión coloidosmótica capilar peritubular; *FF*, fracción de filtración; P_c, presión hidrostática capilar peritubular; R_A y R_E, resistencias arteriolares aferente y eferente, respectivamente.

La presión capilar coloidosmótica peritubular depende de: 1) la presión coloidosmótica plasmática sistémica, y 2) la *fracción de filtración,* que es la relación FG/flujo plasmático renal. Cuanto mayor sea la fracción de filtración, mayor es la fracción del plasma filtrada a través de los capilares glomerulares; por tanto, más concentradas estarán las proteínas en el plasma resultante. El aumento de la fracción de filtración tiende a aumentar la tasa de reabsorción capilar peritubular.

El aumento de la presión arterial reduce la reabsorción tubular

Incluso pequeños incrementos en la presión arterial pueden provocar aumentos en la excreción urinaria de sodio y agua,

fenómenos que se conocen como *natriuresis por presión* y *diuresis por presión,* respectivamente. Hay al menos tres mecanismos importantes por los cuales el aumento de la presión arterial incrementa la excreción urinaria:

1. El aumento de la presión arterial causa un ligero incremento del flujo sanguíneo renal y de la FG; en los riñones normales, la FG y el flujo sanguíneo renal se modifican menos del 10% entre las presiones arteriales de 75 y 160 mmHg por efecto de los mecanismos autorreguladores que se comentan en el capítulo 27.
2. El aumento de la presión arterial aumenta la presión hidrostática capilar peritubular, especialmente en los vasos rectos de la médula renal, lo que, a su vez, disminuye la reabsorción capilar peritubular, que aumenta la retrodifusión de sodio en la luz tubular, disminuyendo así la reabsorción neta de sodio y agua y aumentando la diuresis.
3. El aumento de la presión arterial disminuye la formación de angiotensina II y, como consecuencia, disminuye mucho la reabsorción de sodio en los túbulos renales.

La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y la secreción de potasio

La aldosterona, secretada por la corteza adrenal, actúa en los *receptores mineralocorticoides* en las *células principales* del túbulo colector cortical para estimular la bomba ATPasa sodio-potasio, que aumenta la reabsorción de sodio desde el túbulo y la secreción de potasio en el túbulo. En ausencia de aldosterona, como sucede en caso de destrucción o mal funcionamiento de las glándulas suprarrenales *(enfermedad de Addison),* se produce una importante pérdida corporal de sodio y se acumula potasio. Por el contrario, el exceso de la secreción de aldosterona, como sucede en pacientes con tumores suprarrenales *(síndrome de Conn),* se asocia a la retención de sodio y depleción de potasio.

La angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio y agua

La angiotensina II, la hormona más potente para la retención de sodio en el organismo, aumenta la reabsorción de sodio y agua a través de tres efectos principales:

1. Estimula la secreción de aldosterona, lo que, a su vez, aumenta la reabsorción de sodio.
2. Contrae las arteriolas eferentes, lo que reduce la presión hidrostática capilar peritubular y aumenta la fracción de filtración al reducir el flujo sanguíneo renal. Ambos efectos tienden a aumentar la fuerza de reabsorción en los capilares peritubulares y la reabsorción tubular de sodio y agua.
3. Estimula directamente la reabsorción de sodio en la mayoría de los segmentos tubulares.

Estas acciones de la angiotensina II consiguen la retención de sodio y agua por los riñones en circunstancias asociadas a presión arterial baja, volumen bajo del líquido extracelular, o ambos, como en caso de hemorragia o pérdida de sal y agua de los líquidos corporales.

La hormona antidiurética aumenta la reabsorción de agua

La ADH, secretada por la hipófisis posterior, aumenta la permeabilidad al agua de los túbulos distales, los túbulos colectores y los conductos colectores. Estas porciones de la nefrona reabsorberán ávidamente el agua y forman orina altamente concentrada. Este efecto ayuda al organismo a conservar el agua en circunstancias como la deshidratación, lo que estimula mucho la secreción de ADH. En ausencia de ADH, esas porciones de las nefronas son prácticamente impermeables al agua, haciendo que los riñones excreten grandes cantidades de orina diluida, en una enfermedad conocida como *diabetes insípida*.

El péptido natriurético auricular reduce la reabsorción de sodio y agua

Células específicas de las aurículas cardíacas, cuando se distienden debido a una expansión del plasma, secretan un péptido llamado *péptido natriurético auricular*. Las concentraciones elevadas de este péptido inhiben la reabsorción de sodio y agua en los túbulos renales, aumentando la excreción de sodio y agua.

La hormona paratiroidea aumenta la reabsorción de calcio y disminuye la de fosfato

La hormona paratiroidea es una de las hormonas reguladoras del calcio y el fosfato más importantes del cuerpo. Su principal acción en los riñones es aumentar la reabsorción tubular de calcio, en especial en los túbulos distales y en el túbulo conector, que une los túbulos distales con el conducto colector cortical. Otra de sus acciones es la inhibición de la reabsorción de fosfato por los túbulos proximales.

La activación del sistema nervioso simpático aumenta la reabsorción de sodio

La fuerte activación del sistema nervioso simpático contrae las arteriolas aferentes y eferentes, disminuyendo la FG. Al mismo tiempo, aumenta directamente la reabsorción en el túbulo proximal, la porción ascendente del asa de Henle y el túbulo distal mientras estimula la liberación de renina y la formación de angiotensina II.

Uso de los métodos de aclaramiento para cuantificar la función renal (p. 360)

El aclaramiento renal es el volumen de plasma que queda completamente desprovisto de una sustancia cada minuto

Para una sustancia dada X, el aclaramiento renal se define como la relación entre la tasa de excreción de la sustancia X y su concentración en el plasma, como muestra la siguiente expresión:

$$C_X = \frac{(U_X \times V)}{P_X}$$

donde C_X es el aclaramiento renal en mililitros por minuto, $U_X \times V$ es la tasa de excreción de la sustancia X (U_X es la concentración en orina de X, V es el flujo de orina en mililitros por minuto) y P_X es la concentración plasmática de X. El aclaramiento renal puede usarse para cuantificar varios aspectos de las funciones renales, como la tasa de filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular de varias sustancias.

El aclaramiento de creatinina o inulina puede usarse para calcular la FG

La *creatinina,* un producto de desecho del metabolismo del músculo esquelético, es filtrada en los glomérulos, pero no se reabsorbe ni se secreta apreciablemente en los túbulos; por tanto, se elimina totalmente de los 125 ml de plasma que se filtran hacia los túbulos cada minuto (FG). Esto significa que el aclaramiento de creatinina es aproximadamente igual a la FG, motivo por el cual se usa el aclaramiento de creatinina como un índice de la FG. Una medición

aún más precisa de la FG es el aclaramiento de *inulina,* un polisacárido que no es ni reabsorbido ni segregado por los túbulos renales.

El aclaramiento renal del ácido paraaminohipúrico puede usarse para calcular el flujo plasmático renal

Algunas sustancias, como el ácido paraaminohipúrico (PAH), se filtran libremente y no son reabsorbidas por los túbulos, pero se secretan en los túbulos; así, su aclaramiento renal es mayor que la FG. De hecho, en torno al 90% del plasma que pasa por el riñón queda completamente libre de PAH y el aclaramiento renal de esta sustancia (C_{PAH}) puede usarse para calcular el flujo plasmático renal, de la siguiente forma:

$$C_{PAH} = (U_{PAH} \times V)/P_{PAH} \cong \text{flujo plasmático renal}$$

donde U_{PAH} y P_{PAH} son las concentraciones del PAH en orina y plasma, respectivamente, y V es el flujo de orina.

La *fracción de filtración* es el cociente FG/flujo plasmático renal. Si el flujo plasmático renal es de 650 ml/min y la FG es de 125 ml/min, la fracción de filtración es de 125/650, o 0,19.

La reabsorción o la secreción tubulares se pueden calcular a partir del aclaramiento renal

En cuanto a las sustancias que se reabsorben por completo en los túbulos (p. ej., aminoácidos o glucosa), el aclaramiento es cero porque su tasa de secreción en orina es cero. Las sustancias cuya reabsorción es muy elevada (p. ej., el sodio) tienen un aclaramiento menor del 1% de la FG, o menor de 1 ml/min. En general, los productos de desecho del metabolismo, como la urea, se reabsorben mal y tienen tasas de aclaramiento relativamente altas.

La tasa de reabsorción tubular se calcula como la diferencia entre la tasa de filtración de la sustancia (FG × P_X) y la tasa de excreción en

orina ($U_X \times V$), de la siguiente forma:

$$\text{Reabsorción}_X = (FG \times P_X) - (U_X \times V)$$

Si la tasa de excreción de una sustancia es mayor que la carga filtrada, la tasa con la que aparecerá en la orina representa la suma de la tasa de filtración glomerular más la secreción tubular de dicha sustancia. Por tanto, la tasa de secreción es la diferencia entre la tasa de excreción en la orina de una sustancia y la tasa en la que es filtrada, de la siguiente forma:

$$\text{Secreción}_X = (U_X \times V) - (FG \times P_X)$$

Capítulo 29: Concentración y dilución de orina; regulación de la osmolaridad del líquido extracelular y de la concentración de sodio

Para el correcto funcionamiento de las células del organismo, estas deben estar bañadas en líquido extracelular con una concentración relativamente constante de electrólitos y otros solutos. La concentración total de solutos en el líquido extracelular (y, por tanto, la osmolaridad) está determinada por la cantidad de soluto dividida por el volumen de líquido extracelular. Los solutos más abundantes en el líquido extracelular son el sodio y el cloruro. Así, la osmolaridad del líquido extracelular está determinada principalmente por las cantidades extracelulares de cloruro de sodio y agua, que, a su vez, dependen del equilibrio entre la ingestión y la excreción de esas sustancias.

En este capítulo abordaremos los mecanismos que permiten al riñón eliminar una orina diluida o concentrada y, por tanto, regular la concentración de sodio y la osmolaridad del líquido extracelular. Asimismo, se analizarán los mecanismos que rigen la ingestión de líquidos.

Los riñones excretan un exceso de agua mediante la formación de una orina diluida (p. 365)

Cuando existe un exceso de agua en el organismo y se reduce la osmolaridad del líquido extracelular, el riñón puede excretar orina con una osmolaridad de tan solo 50 mOsm/l. Por el contrario, cuando el cuerpo tiene una deficiencia de agua y la osmolaridad del líquido extracelular aumenta, el riñón puede excretar orina con una concentración de entre 1.200 y 1.400 mOsm/l. Tiene la misma importancia el hecho de que el riñón pueda excretar un gran volumen de orina diluida o un pequeño volumen de orina concentrada sin cambios importantes en la excreción de solutos.

La hormona antidiurética controla la concentración de la orina

Cuando la osmolaridad de los líquidos corporales aumenta por encima de lo normal, el lóbulo posterior de la hipófisis secreta más hormona antidiurética (ADH), que aumenta la permeabilidad de los túbulos distales y conductos colectores al agua. Esto permite que se reabsorban mayores cantidades de agua y que disminuya el volumen urinario, pero no altera notablemente la excreción renal de los solutos.

Cuando hay un exceso de agua en el organismo y la osmolaridad del líquido extracelular se reduce, desciende la secreción de ADH, lo que disminuye la permeabilidad al agua del túbulo distal y los conductos colectores, y conduce a la excreción de mayores cantidades de orina diluida.

La orina diluida se debe al descenso de ADH y al descenso de la reabsorción de agua

Cuando el filtrado glomerular está recién formado, su osmolaridad es aproximadamente la misma que la del plasma (300 mOsm/l). A medida que el líquido fluye a través del túbulo proximal, los solutos y el agua se reabsorben en igual proporción, de forma que se producen pequeños cambios en la osmolaridad. A medida que el líquido pasa por el asa descendente de Henle, el agua se reabsorbe y el líquido tubular alcanza el equilibrio con el líquido intersticial circundante de la médula renal, que es normalmente hipertónico (su osmolaridad puede llegar a 1.200-1.400 mOsm/l). En la rama ascendente del asa de Henle, especialmente en el segmento grueso, se reabsorben con avidez el sodio, el potasio y el cloruro, pero esta porción del segmento tubular es impermeable al agua incluso en presencia de grandes cantidades de ADH y el líquido tubular va diluyéndose a medida que fluye por el asa ascendente de Henle hacia la porción inicial del túbulo distal. *De este modo, independientemente de si hay o no ADH, el líquido que abandona la parte inicial del segmento tubular distal es hipoosmótico, con una osmolaridad que es tan solo alrededor de la tercera parte de la osmolaridad del plasma.*

Cuando el líquido diluido de la porción inicial del túbulo distal pasa a la porción final del túbulo contorneado distal, el conducto colector cortical y el conducto colector, se produce una reabsorción adicional de cloruro de sodio. Si no hay ADH, esta porción del túbulo es también impermeable al agua, con lo que la reabsorción adicional de solutos hace que el líquido tubular se diluya todavía más, reduciendo su osmolaridad hasta tan solo 50 mOsm/l. El que no se reabsorba agua y continúe la reabsorción de solutos lleva a la formación de un gran volumen de orina diluida (**fig. 29-1**).

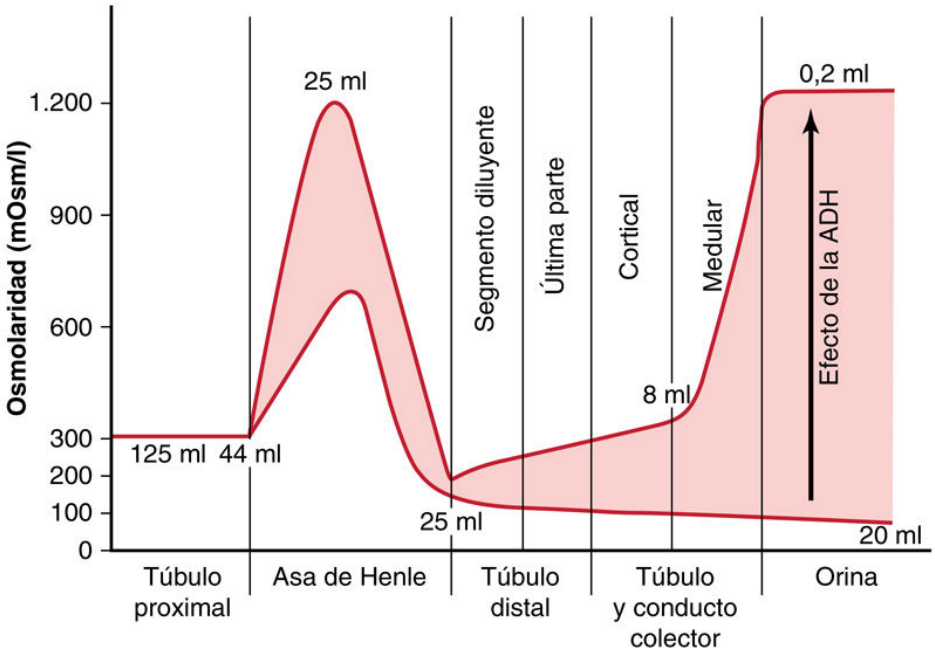


FIGURA 29-1 Cambios en la osmolaridad del líquido tubular a medida que pasa a través de diferentes segmentos tubulares en presencia de concentraciones altas de hormona antidiurética (ADH) y sin ADH. Los valores numéricos indican los volúmenes aproximados en mililitros por minuto o las osmolaridades en miliosmoles por litro de líquido que fluye a lo largo de los diferentes segmentos tubulares.

Los riñones conservan agua excretando una orina concentrada (p. 367)

Cuando hay una deficiencia de agua en el organismo y la osmolaridad del plasma y las concentraciones de ADH son altas, los riñones elaboran una orina concentrada al continuar la excreción de solutos a la vez que aumentan la reabsorción de agua y disminuyen el volumen de la orina. Los *dos requisitos básicos para formar la orina concentrada* son los siguientes:

- *Una concentración elevada de ADH,* lo que permite que los túbulos distales y los conductos colectores reabsorban agua con avidez.
- *Una elevada osmolaridad del líquido del intersticio medular renal.*

Cuando el líquido tubular deja el asa de Henle, normalmente está diluido, con una osmolaridad de solo 100 mOsm/l. El intersticio medular que rodea los túbulos colectores en la médula renal está, normalmente, muy concentrado por la presencia de cloruro de sodio y urea, debido a la acción del *multiplicador por contracorriente,* que depende de las características de permeabilidad especiales del asa de Henle. A medida que el líquido fluye hacia el túbulo distal y, finalmente, hacia el túbulo y el conducto colectores, el agua es reabsorbida hasta que la osmolaridad del líquido tubular se equilibra con la del líquido intersticial medular circundante. Este proceso da lugar a una orina muy concentrada, con una osmolaridad de 1.200 a 1.400 mOsm/l cuando la ADH está elevada (v. **fig. 29-1**).

El multiplicador por contracorriente consigue una elevada osmolaridad en la médula renal

Para que la médula renal aumente su osmolaridad hasta los 1.200-1.400 mOsm/l, el intersticio medular renal tiene que haber acumulado más solutos que agua. Una vez que se ha producido esta acumulación, se mantiene mediante una entrada y salida equilibradas de solutos y de agua en la médula.

Los principales factores que contribuyen al aumento de la concentración de solutos en la médula renal son los siguientes:

- El transporte activo de iones sodio y el cotransporte de iones potasio, cloruro y otros fuera de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle hacia el intersticio medular.
- El transporte activo de iones desde los conductos colectores hacia el intersticio medular.
- La difusión de grandes cantidades de urea desde los conductos colectores de la médula interna hacia el intersticio medular que está facilitada por transportadores específicos de la urea, UT-A1 y UT-A3.
- La difusión de pequeñas cantidades de agua desde los túbulos medulares hacia el intersticio medular, mucho menor que la reabsorción de solutos hacia el intersticio medular y prácticamente sin difusión de agua hacia la médula desde la rama ascendente del asa de Henle.

El intercambio de contracorriente en los vasos rectos preserva la hiperosmolaridad de la médula renal

Dos características especiales de los *vasos rectos* (que transportan el flujo sanguíneo hacia la médula renal) ayudan a preservar la concentración alta de solutos:

1. *El flujo sanguíneo en los vasos rectos es bajo,* suponiendo solo el 1-2% del flujo sanguíneo renal total. Este flujo sanguíneo lento es suficiente para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos y ayuda a minimizar la pérdida de solutos del intersticio medular.

2. *Los vasos rectos sirven de intercambiadores por contracorriente,* lo que minimiza el lavado de solutos del intersticio medular. Esta característica se debe a la forma en U de los vasos rectos.

A medida que la sangre desciende hacia la médula, se concentra cada vez más, ya que los vasos rectos son muy permeables al agua y los solutos. No obstante, a medida que la sangre sube de nuevo hacia la corteza, cada vez está menos concentrada al difundir los solutos hacia el intersticio medular y moverse el agua hacia los vasos rectos. Aunque el intercambio de líquido y de solutos se produce rápidamente a través de los vasos rectos, la pérdida neta de solutos desde el líquido intersticial es muy pequeña.

Cuantificación de la concentración y dilución renal de la orina: «agua libre» y aclaramientos osmolares (p. 374)

Cuando la orina está diluida, se excreta más agua que solutos. Por el contrario, cuando la orina está concentrada, se excretan más solutos que agua. El aclaramiento total de solutos de la sangre puede expresarse en forma de *aclaramiento osmolar* (C_{osm}), o el volumen de plasma aclarado de solutos cada minuto:

$$C_{osm} = \frac{(U_{osm} \times V)}{P_{osm}}$$

donde U_{osm} es la osmolaridad de la orina, V es el flujo de orina y P_{osm} la osmolaridad del plasma.

Las intensidades relativas con que se excretan los solutos y el agua pueden calcularse usando el concepto de *aclaramiento del agua libre* (C_{H_2O}), que se define como la diferencia entre la excreción de agua (flujo de orina) y el aclaramiento osmolar:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} = V - \frac{(U_{osm} \times V)}{P_{osm}}$$

El aclaramiento de agua libre representa la intensidad con la que se excreta agua libre de solutos en los riñones. Cuando el aclaramiento del agua libre es *positivo,* los riñones están excretando un exceso de agua; cuando el aclaramiento de agua libre es *negativo,* los riñones están eliminando del organismo un exceso de solutos y están conservando agua.

Trastornos en la capacidad de concentrar la orina (p. 374)

Un trastorno en la capacidad de concentrar la orina por parte de los riñones puede aparecer en una o más de las siguientes anomalías:

- *Descenso de la secreción de ADH,* o *diabetes insípida central.* Esta enfermedad se debe a la incapacidad para producir o liberar ADH en el lóbulo posterior de la hipófisis como consecuencia de lesiones o infecciones craneales, o puede ser congénita.
- *Incapacidad de los riñones para responder a la ADH,* o *diabetes insípida nefrógena.* Esta anomalía puede deberse a un fracaso del mecanismo de contracorriente para formar un intersticio medular hiperosmótico o a un fracaso de los túbulos distales y colectores de responder a la ADH. Las nefropatías que dañan la médula renal o los medicamentos que deterioran la función del asa de Henle, como los diuréticos que inhiben la reabsorción de electrólitos en este segmento, como furosemida, pueden reducir la capacidad de concentración de la orina. El aumento importante del flujo sanguíneo medular renal puede «lavar» parte de los solutos de la médula renal y reducir su capacidad máxima de concentración. Incluso con valores elevados de ADH, la concentración máxima de la orina estará limitada por el grado de hiperosmolaridad del intersticio medular.

Por último, ciertos fármacos, como el litio (usado para tratar los trastornos maníaco-depresivos) y las tetraciclinas (usadas como antibiótico), pueden reducir la capacidad de los segmentos distales de la nefrona de responder a la ADH.

Control de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular (p. 375)

Las regulaciones de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular están muy ligadas, porque el sodio es el ion más abundante del compartimiento extracelular. La concentración plasmática de sodio está regulada normalmente dentro de unos límites estrechos de 140 a 145 mEq/l, con una concentración media de unos 142 mEq/l. La osmolaridad tiene unos 300 mOsm/l de media (unos 282 mOsm/l cuando se corrige la atracción interiónica) y rara vez cambia más de un 2-3%.

Aunque múltiples mecanismos controlan la cantidad de sodio y agua que los riñones excretan, dos sistemas fundamentales están implicados especialmente en la regulación de la *concentración* del sodio y la osmolaridad del líquido extracelular: 1) el sistema osmorreceptor-ADH, y 2) el mecanismo de la sed.

Sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH

Cuando la osmolaridad (concentración plasmática de sodio) aumenta por encima de lo normal por una deficiencia de agua, por ejemplo, este sistema de retroalimentación opera como sigue:

- Un aumento de la osmolaridad del líquido extracelular estimula las *células osmorreceptoras* localizadas en la *región anterior del hipotálamo,* cerca de los núcleos supraópticos, para que envíen señales que son relevadas en el lóbulo posterior de la hipófisis.
- Los potenciales de acción conducidos hacia la hipófisis posterior estimulan la liberación de ADH, que se almacena en los gránulos secretores de las terminaciones nerviosas.

- La ADH es transportada en el torrente sanguíneo a los riñones y aumenta la permeabilidad al agua de la porción final de los túbulos distales, los túbulos colectores corticales y los conductos colectores medulares.
- La mayor permeabilidad al agua en la parte distal de la nefrona aumenta la reabsorción de agua y provoca la excreción de un volumen pequeño de orina concentrada. Esta acción diluye los solutos en el líquido extracelular, lo que corrige el líquido extracelular concentrado en exceso inicialmente.

Cuando el líquido extracelular se diluye demasiado (hipoosmótico), se produce la secuencia opuesta de acontecimientos.

Síntesis de ADH en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y liberación de ADH por el lóbulo posterior de la hipófisis

El hipotálamo contiene dos tipos de grandes *neuronas magnocelulares* que sintetizan ADH: alrededor de cinco sextas partes en los *núcleos supraópticos* y aproximadamente una sexta parte en los *núcleos paraventriculares.* Ambos núcleos tienen extensiones axónicas hacia el lóbulo posterior de la hipófisis. Una vez sintetizada la ADH, los axones de las neuronas la transportan hasta sus extremos, que terminan en el lóbulo posterior de la hipófisis.

La secreción de ADH en respuesta al estímulo osmótico es rápida, de modo que las concentraciones plasmáticas de ADH pueden aumentar varias veces en los siguientes minutos, lo que proporciona un medio rápido de alterar la secreción renal de agua.

La liberación de ADH está controlada por reflejos cardiovasculares que responden a reducciones de la presión arterial o el volumen sanguíneo

La liberación de ADH también está controlada por reflejos cardiovasculares, como los *reflejos de barorreceptores arteriales* y los

reflejos cardiopulmonares, ambos comentados en el capítulo 18. Los estímulos aferentes son transportados por los nervios *vago* y *glosofaríngeo* con sinapsis en los núcleos del tracto solitario. Las proyecciones desde estos núcleos transmiten señales a los núcleos hipotalámicos que controlan la síntesis y secreción de ADH. Cuando la presión arterial y el volumen sanguíneo se reducen, como ocurre durante una hemorragia, el aumento de la secreción de ADH aumenta la reabsorción de líquido en los riñones, lo que ayuda a normalizar la presión arterial y el volumen sanguíneo.

Aunque la habitual regulación día a día de la secreción de ADH se efectúa, principalmente, a través de cambios en la osmolaridad plasmática, una disminución grande de volumen, como ocurre por ejemplo durante una hemorragia, también provoca un importante aumento de las concentraciones de ADH.

Otros factores que estimulan la secreción de ADH

Los factores que aumentan o disminuyen la secreción de ADH se resumen en la **tabla 29-1**.

Tabla 29-1 Regulación de la secreción de hormona antidiurética

Aumento de ADH	Descenso de ADH
↑ Osmolaridad plasmática	↓ Osmolaridad plasmática
↓ Volumen de sangre	↑ Volumen de sangre
↓ Presión arterial	↑ Presión arterial
Náuseas	Fármacos
Hipoxia	Alcohol
Fármacos	Clonidina (fármaco antihipertensivo)
Morfina	Haloperidol (bloqueante de la dopamina)
Nicotina	
Ciclofosfamida	

ADH, hormona antidiurética.

Importancia de la sed en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular (p. 377)

Aunque los riñones minimizan la pérdida de líquido en condiciones de deshidratación mediante el sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH, es necesaria una ingestión adecuada de líquido para equilibrar cualquier pérdida de agua que tenga lugar mediante la sudoración y la respiración y a través del aparato digestivo. La ingestión de líquido está regulada por factores que estimulan la sed, que, junto con el mecanismo osmorreceptor-ADH, mantiene un control preciso de la osmolaridad y de la concentración de sodio en el líquido extracelular.

Muchos de los factores que estimulan la secreción de ADH también aumentan la sed, que se define como un deseo consciente de agua (**tabla 29-2**). Dos de los más importantes estímulos que determinan la sensación de sed son el aumento de la osmolaridad del líquido extracelular, el descenso del volumen del líquido extracelular y la disminución de la presión arterial. Un tercer estímulo importante de la sed es la *angiotensina II.* Debido a que ciertos factores asociados a la hipovolemia y la presión arterial baja estimulan también la formación de angiotensina II, su efecto sobre la sed, así como sus acciones sobre los riñones para disminuir la excreción de líquidos, ayuda a restaurar el volumen sanguíneo y la presión arterial hacia valores normales.

Tabla 29-2 Control de la sed

Aumento de la sed	Reducción de la sed
↑ Osmolaridad plasmática	↓ Osmolaridad plasmática
↓ Volumen sanguíneo	↑ Volumen sanguíneo
↓ Presión arterial	↑ Presión arterial
↑ Angiotensina II	↓ Angiotensina II
Sequedad de boca	Distensión gástrica

Otros factores que influyen en la ingestión de agua son la sequedad de boca y la mucosa del esófago y el grado de distensión gástrica. Esos estímulos digestivos son de corta duración, y el deseo de beber se satisface completamente solo cuando la osmolaridad plasmática, el volumen de sangre o ambos vuelvan a la normalidad.

La ADH y los mecanismos de la sed actúan juntos para controlar la osmolaridad extracelular

Normalmente, la ADH y los mecanismos de la sed trabajan en paralelo para regular de forma precisa la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular, a pesar de desafíos deshidratadores constantes. Incluso con desafíos adicionales como la ingestión elevada de sal, estos sistemas de retroalimentación son capaces de mantener la osmolaridad plasmática razonablemente constante. Cuando uno de los mecanismos, el de la ADH o el de la sed, falla, el otro puede controlar habitualmente la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular con razonable eficacia, siempre que se ingiera suficiente líquido para equilibrar el volumen obligatorio de orina y las pérdidas de agua diarias debidas a la respiración, la sudoración o las pérdidas digestivas. Pero si fallan ambos mecanismos, la osmolaridad y la concentración de sodio se controlan mal. En su ausencia, ningún otro mecanismo de retroalimentación es capaz de regular adecuadamente la osmolaridad ni la concentración plasmática de sodio.

La angiotensina II y la aldosterona no suelen desempeñar un papel importante en el control de la osmolaridad y de la concentración de sodio en el líquido extracelular

Como se expone en el capítulo 28, tanto la angiotensina II como la aldosterona desempeñan funciones importantes en la regulación de la reabsorción de sodio en los túbulos renales. A pesar de la importancia de esas hormonas en la regulación de la *excreción* de sodio, no tienen normalmente un efecto importante en la *concentración* plasmática de sodio, por dos motivos:

1. La angiotensina II y la aldosterona aumentan la reabsorción de sodio y de agua en los túbulos renales, lo que aumenta el volumen del líquido extracelular y la *cantidad* de sodio, pero cambia poco su *concentración.*
2. En la medida en que el mecanismo de la ADH-sed es funcional, cualquier tendencia hacia el aumento de la concentración plasmática de sodio se compensa con un aumento de la ingestión de agua o de la secreción de ADH, lo que tiende a diluir el líquido extracelular y normalizarlo.

En condiciones extremas asociadas con la pérdida completa de la secreción de aldosterona debido a una suprarrenalectomía, o en pacientes con enfermedad de Addison, los riñones excretan grandes cantidades de sodio, lo que puede dar lugar a reducciones en la concentración plasmática de sodio. Una de las razones es que las grandes pérdidas de sodio van acompañadas por una acentuada pérdida de volumen y una reducción de la presión arterial, lo que puede activar el mecanismo de la sed y lo que diluye aún más la concentración plasmática de sodio, incluso aunque una mayor ingestión de agua ayude a minimizar los descensos de los volúmenes del líquido corporal. De este modo, pueden producirse situaciones extremas en las que la concentración plasmática de sodio cambie significativamente, incluso con un mecanismo de la ADH-sed funcional. Incluso así, el mecanismo de la ADH-sed es, con

diferencia, el sistema de retroalimentación más poderoso del organismo para el control de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular.

Capítulo 30: Regulación renal del potasio, el calcio, el fosfato y el magnesio; integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular

Regulación de la excreción y concentración de potasio en el líquido extracelular (p. 383)

La concentración de potasio en el líquido extracelular está regulada normalmente en unos 4,2 mEq/l, y raramente aumenta o disminuye más de ±0,3 mEq/l. Una dificultad especial en la regulación de la concentración de potasio en el líquido extracelular es el hecho de que más del 98% del potasio total corporal está dentro de las células y que solo el 2% está en el líquido extracelular. No eliminar rápidamente el potasio ingerido del líquido extracelular podría provocar una *hiperpotasemia* (aumento de la concentración plasmática de potasio). Por el contrario, una pequeña pérdida de potasio del líquido extracelular podría provocar una *hipopotasemia* grave en ausencia de respuestas compensadoras rápidas y adecuadas.

La distribución interna de potasio está regulada

Tras una ingesta copiosa, la concentración de potasio en el líquido extracelular aumentaría hasta un valor mortal si el potasio ingerido no se moviera rápidamente hacia el interior de las células. Por ejemplo, la absorción de 40 mmol de potasio (la cantidad contenida en una comida rica en verduras y frutas) en un volumen de líquido extracelular de 14 l aumentaría la concentración plasmática de potasio unos 2,9 mmol/l si todo el potasio permaneciera en el compartimiento extracelular. Afortunadamente, la mayor parte del potasio ingerido pasa con rapidez al interior de las células hasta que los riñones pueden eliminar el exceso. La **tabla 30-1** resume algunos de los factores que pueden influir en la distribución del potasio entre los compartimientos intracelular y extracelular.

Tabla 30-1 Factores que alteran la distribución del potasio entre el líquido intracelular y el extracelular

Factores que introducen K^+ en las células (reducción de K^+ extracelular)	Factores que sacan K^+ de las células (aumento de K^+ extracelular)
Insulina	Deficiencia de insulina (diabetes mellitus)
Aldosterona	Deficiencia de aldosterona (enfermedad de Addison)
Estimulación β-adrenérgica	Bloqueo β-adrenérgico
Alcalosis	Lisis celular Ejercicio extenuante Aumento de la osmolaridad del líquido extracelular Acidosis

La hormona más importante que aumenta la captación celular de potasio tras una comida es la *insulina.* En las personas con una deficiencia de insulina debida a diabetes mellitus, el aumento de la concentración plasmática de potasio tras ingerir una comida es mucho mayor de lo normal.

La mayor ingestión de potasio estimula la secreción de *aldosterona,* lo que aumenta la captación de potasio por parte de las células. El exceso de secreción de aldosterona (síndrome de Conn) se asocia casi invariablemente a hipopotasemia, debido, en parte, al movimiento del potasio extracelular al interior de las células. Por el contrario, los pacientes con una producción deficiente de aldosterona (enfermedad de Addison) tienen a menudo hiperpotasemia debido a la acumulación de potasio en el espacio extracelular, así como a la retención renal de potasio.

La *acidosis metabólica* aumenta la concentración extracelular de potasio, en parte por la salida de potasio de las células, mientras que la *alcalosis metabólica* reduce la concentración de potasio en el líquido extracelular.

La *lisis celular* puede provocar que grandes cantidades de potasio contenidas en las células se liberen al compartimiento extracelular. Esto puede producir una hiperpotasemia acentuada si se destruyen grandes cantidades de tejido, como ocurre en la lesión muscular grave o en la lisis de eritrocitos.

El *ejercicio extenuante* puede provocar una hiperpotasemia al liberar potasio del músculo esquelético.

El *aumento de la osmolaridad del líquido extracelular* provoca la deshidratación celular que, a su vez, aumenta la concentración intracelular de potasio y favorece la difusión de potasio hacia el líquido extracelular.

La secreción variable en los túbulos distal y colector media la mayoría de los cambios diarios en la secreción de potasio

El mantenimiento del equilibrio entre la captación y el gasto del potasio depende, principalmente, de la excreción renal, porque la excreción fecal es solo del 5-10% de la ingestión de potasio. La excreción de potasio renal está determinada por la suma de tres procesos renales: 1) la filtración de potasio (filtración glomerular [FG] multiplicada por la concentración plasmática de potasio); 2) la reabsorción tubular de potasio, y 3) la secreción de potasio en los túbulos renales. Alrededor del 65% del potasio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal. Otro 25-30% del potasio filtrado se reabsorbe en el asa de Henle.

La variación diaria de la excreción de potasio está regulada, principalmente, por la secreción en los túbulos distal y colector más que por los cambios de la filtración glomerular o la reabsorción tubular. En ocasiones, el potasio se reabsorbe en esos segmentos tubulares (p. ej., durante la depleción de potasio) y en otras ocasiones se secreta en grandes cantidades, dependiendo de las necesidades corporales. Con la ingestión alta de potasio, la necesaria excreción extra de potasio se consigue aumentando su secreción en los túbulos distales y colectores.

Las células principales de la porción final de los túbulos distales y de los túbulos colectores cortical secretan potasio

La secreción de potasio desde el capilar peritubular hacia la luz de los túbulos distal y colector es un proceso de tres pasos, que implica: 1) la difusión pasiva de potasio desde la sangre hacia el intersticio renal; 2) el transporte activo de potasio desde el intersticio hacia las células tubulares por la bomba adenosina trifosfatasa (ATPasa) sodio-potasio en la membrana basolateral, y 3) la difusión pasiva del potasio desde el interior de la célula hacia el líquido tubular. Los factores principales que controlan la secreción de potasio por las células principales son los siguientes:

- *Aumento de la concentración extracelular de potasio, lo que aumenta la secreción de potasio.* Los mecanismos para este efecto comprenden la estimulación de la bomba ATPasa sodio-potasio, un aumento del gradiente de potasio desde el líquido intersticial hacia la luz tubular y el efecto de una concentración más alta de potasio para estimular la secreción de aldosterona, lo que estimula aún más la secreción de potasio.
- *Aumento de la concentración de aldosterona, lo que aumenta la secreción de potasio.* Este efecto está mediado por varios mecanismos, como la estimulación de la bomba ATPasa sodio-potasio y el aumento de la permeabilidad de la membrana luminal por el potasio.
- *Aumento del flujo tubular, lo que estimula la secreción de potasio.* El mecanismo del efecto de un alto flujo de volumen sobre la secreción de potasio es el siguiente: cuando se secreta potasio en el líquido tubular, la concentración luminal de potasio aumenta, lo que reduce la fuerza motriz de la difusión del potasio a través de la membrana luminal. Al aumentar el flujo tubular, el potasio secretado fluye continuamente por el túbulo, de manera que el aumento de

la concentración tubular de potasio se minimiza, aumentando la secreción neta de potasio.

- *Aumento brusco de la concentración del ion hidrógeno (acidosis), lo que disminuye la secreción de potasio.* El mecanismo para este efecto es la inhibición de la bomba ATPasa sodio-potasio por la concentración elevada del ion hidrógeno.

Las células intercaladas de la porción final de los túbulos distales y los túbulos colectores corticales pueden reabsorber o secretar potasio

En circunstancias asociadas a una pérdida acentuada de potasio, se detiene la secreción de potasio y hay una reabsorción neta de potasio por parte de las *células intercaladas de tipo A* de la porción final de los túbulos distales y los túbulos colectores. Cuando los líquidos corporales contienen un exceso de potasio, las *células intercaladas de tipo B* de la porción final de los túbulos distales y los túbulos colectores secretan potasio activamente en la luz tubular y tienen funciones opuestas a las de las células de tipo A.

La aldosterona es el principal mecanismo hormonal para el control por retroalimentación de la concentración del ion potasio en el líquido extracelular

La aldosterona y el ion potasio en el líquido extracelular están relacionados por un mecanismo de retroalimentación que funciona de la siguiente forma: siempre que la concentración de potasio en el líquido extracelular aumenta por encima de lo normal, se estimula la secreción de aldosterona, lo que aumenta la excreción renal de potasio, volviendo la concentración de potasio extracelular a la normalidad. Lo contrario sucede cuando la concentración de potasio es demasiado baja.

Regulación de la excreción renal de calcio y de la concentración extracelular del ion calcio (p. 389)

Como con otras sustancias del organismo, la ingestión de calcio debe equilibrarse con la pérdida neta de calcio a largo plazo. Pero, a diferencia de otros iones como el sodio y el cloruro, una gran parte de la excreción del calcio se realiza a través de las heces. Solo el 10% del calcio ingerido se reabsorbe normalmente en el tubo digestivo, excretándose el resto en las heces. Casi todo el calcio del cuerpo (99%) se almacena en el hueso, y solo alrededor de un 1% en el líquido intracelular y un 0,1% en el líquido extracelular. Por tanto, los huesos actúan como un gran reservorio de calcio y como fuentes de calcio cuando la concentración en el líquido extracelular tiende a reducirse *(hipocalcemia).*

La hormona paratiroidea es un regulador importante de la captación y liberación de calcio en el hueso

El descenso de la concentración de calcio en el líquido extracelular estimula la secreción de hormona paratiroidea (PTH), que actúa directamente sobre los huesos aumentando la *reabsorción* de sales óseas (liberación de sales del hueso) y, por tanto, libera grandes cantidades de calcio hacia el líquido extracelular. Cuando la concentración de iones calcio está elevada (hipercalcemia), la secreción de PTH se reduce y el exceso de calcio se deposita en los huesos.

Sin embargo, los huesos no tienen una reserva de calcio inagotable. A largo plazo, la ingestión de calcio debe equilibrarse con su excreción en el aparato digestivo y los riñones. El regulador más importante de la reabsorción de calcio en estos dos lugares es la

PTH, que regula la concentración plasmática de calcio a través de tres efectos principales: 1) estimulando la resorción ósea; 2) estimulando la activación de la vitamina D, que después incrementa la reabsorción intestinal de calcio, y 3) aumentando directamente la reabsorción de calcio en el túbulo renal. Este tema se comenta con mayor detalle en el capítulo 80.

La hormona paratiroidea reduce la excreción renal de calcio

El calcio no es secretado por los túbulos renales y su excreción está determinada por la filtración y reabsorción tubular del calcio. Uno de los principales controladores de la reabsorción tubular renal de calcio es la PTH, que aumenta la reabsorción de sodio en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y en el túbulo distal, lo que reduce la excreción urinaria de calcio. Por el contrario, la reducción de la PTH favorece la excreción de calcio al reducir la reabsorción en el asa de Henle y en el túbulo distal.

Un aumento del fosfato plasmático estimula la PTH, que aumenta la reabsorción de calcio en los túbulos renales, reduciendo, por tanto, su excreción.

La reabsorción de calcio también es estimulada por la *acidosis metabólica* e inhibida por la *alcalosis metabólica.*

Integración de los mecanismos renales de control del líquido extracelular (p. 392)

Al comentar la regulación del volumen de líquido extracelular, también consideramos especialmente los factores que regulan la cantidad de cloruro de sodio en el líquido extracelular, porque los cambios en el contenido de cloruro de sodio en el líquido extracelular suelen provocar cambios paralelos en el volumen extracelular, siempre que los mecanismos de la hormona antidiurética (ADH)-sed estén operativos. En la mayoría de los casos, la carga de la regulación del volumen extracelular reside en los riñones, que adaptan su excreción a las cantidades variables de ingestión de sal y agua.

La ingestión y la excreción de sodio se equilibran en condiciones estables

En condiciones estables, una persona debe excretar a largo plazo y casi con precisión la cantidad de sodio ingerida. Incluso con trastornos que provocan cambios importantes en la función renal, el equilibrio entre la ingestión y la pérdida de sodio suele restaurarse en unos días. Incluso en caso de una nefropatía grave, es posible alcanzar una excreción normal de sodio debido a compensaciones intrarrenales, neurohormonales y otras sistémicas, como el aumento de la presión arterial, que pueden ser dañinas para el organismo a largo plazo.

La excreción de sodio se controla alterando la filtración glomerular o la reabsorción tubular de sodio

El riñón altera la excreción de sodio y agua, modificando la filtración, la reabsorción tubular o ambas, de la siguiente forma:

Como ya hemos comentado, la filtración glomerular y la reabsorción tubular están reguladas por varios factores, entre ellos las hormonas, la actividad simpática y la presión arterial. Normalmente, la FG es normalmente de unos 180 l/día, la reabsorción tubular de 178,5 l/día y la excreción de orina de 1,5 l/día. Los pequeños cambios de la FG o de la reabsorción tubular podrían causar grandes cambios en la excreción renal.

La reabsorción tubular y la FG suelen estar reguladas de forma estrecha, de manera que la excreción renal puede corresponderse exactamente con la ingestión de agua y electrólitos. Incluso con trastornos que alteran la FG o la reabsorción tubular, los cambios en la excreción urinaria se minimizan a través de diversos mecanismos de amortiguación. Dos mecanismos de compensación intrarrenal son: 1) el *equilibrio tubuloglomerular,* que permite que los túbulos renales aumenten la reabsorción en respuesta al aumento de la FG y de la carga filtrada de sodio, y 2) la *retroalimentación de la mácula densa,* en la que el aumento de la llegada de cloruro de sodio al túbulo distal, como consecuencia del aumento de la FG o del descenso de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal o en el asa de Henle, provoca una constricción arteriolar aferente y la normalización de la FG.

Como ninguno de estos dos mecanismos consigue normalizar perfectamente el transporte de cloruro de sodio, los cambios en la FG o en la reabsorción tubular pueden provocar cambios significativos en la excreción urinaria de sodio y de agua. Cuando se produce este fenómeno, entran en juego otros *mecanismos de retroalimentación sistémicos* (como los cambios en la presión arterial y los cambios en diversas hormonas). Estos mecanismos igualan finalmente la excreción de sodio a su ingestión.

Importancia de la natriuresis por presión y de la diuresis por presión en el mantenimiento del equilibrio corporal del sodio y del líquido (p. 394)

Uno de los mecanismos más básicos y poderosos para mantener el equilibrio del sodio y el líquido, y para controlar el volumen sanguíneo y el volumen de líquido extracelular, es el efecto de la presión arterial sobre la excreción de sodio y de agua (*natriuresis por presión* y *diuresis por presión*, respectivamente). Dado que la diuresis y la natriuresis por presión se producen normalmente en paralelo, a menudo nos referimos a estos mecanismos simplemente como *natriuresis por presión.* Como se comenta en el capítulo 19, esta retroalimentación entre los riñones y el sistema circulatorio también desempeña una función dominante en la regulación de la presión arterial a largo plazo.

La natriuresis por presión es un componente clave del mecanismo de retroalimentación renal-líquido corporal

Durante los cambios en la ingestión de sodio y de líquido, el mecanismo de retroalimentación renal-líquido corporal ayuda a mantener el equilibrio de líquido y a minimizar los cambios en el volumen sanguíneo, el volumen de líquido extracelular y la presión arterial como sigue:

1. Un aumento de la ingestión de líquido (suponiendo que el sodio acompañe a la ingestión de líquido) por encima del nivel de diuresis provoca una acumulación temporal de líquido en el organismo y un pequeño aumento del volumen de sangre y del volumen de líquido extracelular.

2. El aumento del volumen de sangre aumenta la presión media de llenado circulatorio y el gasto cardíaco.
3. El aumento del gasto cardíaco aumenta la presión arterial que, a su vez, aumenta la diuresis a través de la natriuresis por presión. El carácter escarpado de la natriuresis por presión normal indica que solo es necesario un ligero aumento de la presión arterial para aumentar la excreción de orina varias veces.
4. El aumento de la excreción de líquido equilibra el aumento de la ingestión y se evita una mayor acumulación de líquido.

El mecanismo de retroalimentación renal-líquido corporal opera para impedir una acumulación continua de sal y agua en el organismo durante las mayores ingestiones de sal y agua. Mientras la función renal sea normal y el mecanismo de diuresis por presión opere con eficacia, se acomodarán grandes cambios en la ingestión de sal y agua solo con cambios ligeros en el volumen sanguíneo, el volumen de líquido extracelular, y la presión arterial. La secuencia opuesta de acontecimientos tiene lugar cuando la ingestión de líquido se reduce por debajo de lo normal.

Existen sistemas nerviosos y hormonales, además de los mecanismos intrarrenales, que a menudo pueden elevar la excreción de sodio para compensar su mayor ingestión incluso sin aumentos mensurables en la presión arterial en muchas personas. Otros sujetos que son más «sensibles a la sal» presentan incrementos significativos en la presión arterial, con aumentos incluso moderados en la ingestión de sodio. Al aumentar la presión arterial, la natriuresis por presión proporciona un medio crítico de mantener el equilibrio entre la ingestión de sodio y la excreción de sodio en la orina.

Distribución del líquido extracelular entre los espacios intersticiales y el sistema vascular (p. 395)

El volumen sanguíneo y el volumen de líquido extracelular suelen controlarse simultánea y paralelamente. Sin embargo, en algunas circunstancias la distribución del líquido extracelular entre los espacios intersticiales y la sangre puede variar mucho.

Como se comenta en el capítulo 25, los principales factores que pueden dar lugar a la acumulación de líquido en los espacios intersticiales (edema) son: 1) el aumento de la presión hidrostática capilar; 2) la reducción de la presión coloidosmótica plasmática; 3) el aumento de la permeabilidad de los capilares, y 4) la obstrucción de los vasos linfáticos.

Los factores nerviosos y hormonales aumentan la eficacia del control por retroalimentación renal-líquido corporal (p. 396)

Los mecanismos nerviosos y hormonales actúan habitualmente en concierto con los mecanismos de natriuresis por presión, lo que hace que minimicen mejor los cambios del volumen sanguíneo, el volumen de líquido extracelular y la presión arterial que tienen lugar en respuesta a los desafíos diarios. Sin embargo, las anomalías en la función renal o los diversos factores nerviosos y hormonales que influyen en los riñones pueden dar lugar a cambios acentuados de la presión arterial y los volúmenes de líquidos corporales, como se comenta más adelante.

El sistema nervioso simpático controla la excreción renal por medio de reflejos del barorreceptor arterial y del receptor del estiramiento de presión baja

Los riñones reciben una inervación simpática extensa y, bajo ciertas condiciones, los cambios en la actividad simpática pueden alterar la excreción renal de sodio y agua y la regulación del volumen de líquido extracelular. Por ejemplo, cuando el volumen sanguíneo se reduce debido a una hemorragia, las presiones en los vasos sanguíneos pulmonares y en otras regiones torácicas de presión baja se reducen, y también la presión arterial, lo que provoca la activación refleja del sistema nervioso simpático. El aumento de la actividad simpática renal reduce a su vez la excreción de sodio y de agua a través de varios efectos: 1) vasoconstricción renal, con la reducción resultante de la FG; 2) aumento de la reabsorción tubular de sal y agua, y 3) estímulo de la liberación de renina y de la formación de angiotensina II (Ang II) y de aldosterona, que aumentan más la reabsorción tubular. Todos estos reflejos juntos desempeñan una

función importante en la restitución rápida del volumen sanguíneo después de trastornos agudos con reducción del volumen de sangre, una presión arterial baja o ambos.

La inhibición refleja de la actividad simpática renal puede contribuir a la rápida eliminación del exceso de líquido en la circulación que se produce tras ingerir una comida que contiene grandes cantidades de sal y agua.

La angiotensina II es un potente controlador de la excreción renal de sodio

Cuando la ingestión de sodio se eleva por encima de lo normal, se reduce la secreción de renina, lo que da lugar a una menor formación de Ang II, con diversos efectos en el riñón que reducen la reabsorción tubular de sodio y de agua (v. capítulo 28). Por el contrario, cuando la ingestión de sodio es menor de lo normal, las concentraciones aumentadas de Ang II retienen sodio y agua y se oponen a las reducciones de la presión arterial que, de otra forma, tendrían lugar. Los cambios en la actividad del sistema de la renina-angiotensina actúan como un potente amplificador del mecanismo de natriuresis por presión para mantener estables las presiones sanguíneas y los volúmenes de los líquidos corporales.

Aunque la Ang II es una de las hormonas conservadoras de agua y sal más poderosas del organismo, ni la reducción ni el aumento de la Ang II circulante tienen un gran efecto sobre el volumen de líquido extracelular o el volumen sanguíneo en personas con un sistema cardiovascular normal. La razón es que, con grandes aumentos de las concentraciones de Ang II, como ocurre con un tumor renal secretor de renina, solo se da una retención transitoria de sodio y de agua en los riñones, lo que inicia un aumento de la presión arterial. Esta elevación incrementa rápidamente la pérdida renal de sodio y de agua, lo que supera los efectos ahorradores de sodio y agua de la Ang II y restablece el equilibrio entre la ingestión y pérdida de sodio a una presión arterial más alta.

Por el contrario, tras un bloqueo de la formación de Ang II mediante fármacos, como inhibidores de la enzima convertidora de

la angiotensina y antagonistas de la Ang II, aumenta mucho la capacidad de los riñones de excretar sal y agua, pero no causa un cambio importante en el volumen de líquido extracelular. Después del bloqueo de la Ang II, se produce un aumento transitorio de la excreción de sodio y agua, pero esto reduce la presión arterial y ayuda a restablecer el equilibrio de sodio. Se ha demostrado que este efecto de los antagonistas de la Ang II es importante para reducir la presión arterial en los pacientes hipertensos.

La aldosterona es un regulador importante de la excreción renal de sodio

La función de la aldosterona en la regulación del equilibrio del sodio está muy relacionada con la descrita para la Ang II. Es decir, con una menor ingestión de sodio, las mayores concentraciones de Ang II que aparecen estimulan la secreción de aldosterona, que, a su vez, contribuye a la reducción de la excreción urinaria de sodio y, por tanto, al mantenimiento del equilibrio del sodio. Por el contrario, con una ingestión alta de sodio, la supresión de la formación de aldosterona reduce la reabsorción tubular, permitiendo a los riñones excretar mayores cantidades de sodio. Los cambios en la formación de la aldosterona también colaboran con el mecanismo de la natriuresis por presión en el mantenimiento del equilibrio del sodio durante las variaciones en la ingestión de sodio.

Cuando hay una formación excesiva de aldosterona, como ocurre en pacientes con tumores en las glándulas suprarrenales, la mayor reabsorción de sodio y la menor excreción de sodio en los riñones dura solo unos días y el volumen de líquido extracelular aumenta alrededor de un 10-15%, produciéndose un incremento simultáneo de la presión arterial. Cuando la presión arterial aumenta lo suficiente, los riñones «se escapan» de la retención de sodio y agua (por la natriuresis por presión) y, por tanto, excretan cantidades de sodio iguales a la ingestión diaria, a pesar de la presencia continua de concentraciones altas de aldosterona.

La hormona antidiurética controla la excreción renal de agua

Como se comentó anteriormente, la ADH desempeña una función importante al permitir a los riñones que formen pequeños volúmenes de orina concentrada a la vez que excretan cantidades normales de sodio y otros electrólitos. Este efecto es especialmente importante durante la privación de agua. Por el contrario, cuando hay un exceso de volumen extracelular, la reducción de las concentraciones de ADH disminuye la reabsorción renal de agua y ayuda a eliminar el exceso de volumen del organismo.

Sin embargo, las concentraciones excesivas de ADH raramente provocan grandes incrementos de la presión arterial o del volumen de líquido extracelular. La infusión de grandes cantidades de ADH en los animales causa inicialmente una retención renal de agua y un aumento de un 10-15% del volumen de líquido extracelular. A medida que la presión arterial aumenta en respuesta a este aumento del volumen, gran parte del exceso de volumen se excreta por el mecanismo de diuresis por presión; tras varios días, el volumen sanguíneo y el volumen de líquido extracelular no se elevan más de un 5-10%, y la presión arterial se eleva menos de 10 mmHg. Las concentraciones altas de ADH no incrementan mucho el volumen de líquido corporal o de la presión arterial, aunque las concentraciones altas de ADH reducen de forma intensa la concentración extracelular del ion sodio.

Respuestas integradas a los cambios en la ingestión de sodio (p. 399)

La integración de los diferentes sistemas de control que regulan la excreción de sodio y agua en condiciones normales puede resumirse explorando las respuestas homeostáticas a los aumentos progresivos en la ingestión de sodio en la dieta. A medida que aumenta la ingestión de sodio, la pérdida de sodio va ligeramente por detrás de su ingestión. Esto da lugar a un pequeño aumento del equilibrio acumulado de sodio y del volumen de líquido extracelular. Es principalmente este pequeño aumento del volumen de líquido extracelular el que desencadena varios mecanismos para aumentar la excreción de sodio. Estos mecanismos son los siguientes:

- *Activación de los reflejos de los receptores de presión baja* que se originan en los receptores de estiramiento de la aurícula derecha y de los vasos sanguíneos pulmonares. Estos reflejos inhiben la actividad nerviosa simpática y la formación de *Ang II,* y como consecuencia tiende a disminuir la reabsorción tubular de sodio.
- *El aumento de la secreción desde las aurículas cardíacas del péptido natriurético auricular,* lo que reduce la secreción de renina y la reabsorción tubular renal de sodio.
- *La supresión de la formación de Ang II,* causada por el aumento de la presión arterial y la expansión del volumen de líquido extracelular, reduce la reabsorción tubular de sodio al eliminar el efecto normal de la Ang II de incrementar la reabsorción de sodio. Además, la reducción de los niveles de la Ang II disminuye la secreción de aldosterona, lo que reduce aún más la reabsorción tubular de sodio.
- *Los pequeños incrementos en la presión arterial,* especialmente en personas sensibles a la sal, que favorecen la excreción de sodio a través de *natriuresis por presión.* Si los mecanismos

nerviosos, hormonales e intrarrenales están funcionando con eficacia, pueden no producirse aumentos mensurables en la presión sanguínea incluso con incrementos elevados en la ingestión de sodio.

La activación combinada de los sistemas natriuréticos y la supresión de los sistemas ahorradores de sodio y de agua conducen a un aumento de la excreción de sodio cuando aumenta la ingestión de sodio. Se producen los cambios opuestos cuando la ingestión de sodio se reduce por debajo de lo normal.

Trastornos que dan lugar a aumentos grandes del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular (p. 399)

A pesar de los poderosos mecanismos reguladores que mantienen el volumen sanguíneo y el volumen de líquido extracelular razonablemente constantes, varias condiciones fisiopatológicas pueden aumentar mucho ambas variables. Casi todas estas condiciones se deben a anomalías circulatorias como las siguientes:

- *Cardiopatía.* En la insuficiencia cardíaca congestiva, el volumen sanguíneo puede aumentar un 10-15%, y el volumen de líquido extracelular a veces aumenta un 200% o más. Los riñones retienen volumen en un intento de normalizar la presión arterial y el gasto cardíaco si la insuficiencia cardíaca no es demasiado grave. Pero si el corazón está muy debilitado, la presión arterial tal vez no sea capaz de aumentar lo suficiente para normalizar la diuresis. Cuando esto ocurre, los riñones continúan reteniendo volumen hasta que la persona presenta una congestión circulatoria y finalmente fallece de edema, sobre todo edema pulmonar.
- *Aumento de la capacidad de la circulación.* Cualquier trastorno que aumente la capacidad vascular también aumentará el volumen sanguíneo para llenar esta capacidad extra. Ejemplos de trastornos asociados al aumento de la capacidad vascular son el *embarazo* (como consecuencia del aumento de la capacidad vascular del útero, la placenta y otros órganos aumentados de tamaño) y las *venas varicosas*, que en casos graves pueden contener hasta 1 l de sangre extra.

Trastornos que dan lugar a aumentos grandes del volumen de líquido extracelular con un volumen sanguíneo normal o reducido (p. 400)

En algunos trastornos, el volumen de líquido extracelular aumenta mucho, pero el volumen sanguíneo continúa normal o incluso se reduce algo. Estos trastornos suelen iniciarse por una pérdida de líquido y proteínas al intersticio, lo que tiende a reducir el volumen de sangre. La respuesta de los riñones a estos trastornos es similar a la que se produce después de una hemorragia: los riñones retienen sal y agua para intentar normalizar el volumen sanguíneo. He aquí dos ejemplos:

- El *síndrome nefrótico,* que se caracteriza por la pérdida de grandes cantidades de proteínas en la orina, reduce la presión coloidosmótica del plasma y hace que los capilares de todo el cuerpo filtren grandes cantidades de líquido en el intersticio, lo que, a su vez, provoca edema y reduce el volumen de plasma.
- La *cirrosis hepática,* que se asocia con una menor síntesis hepática de proteínas plasmáticas en el hígado. La secuencia de acontecimientos que tiene lugar durante una cirrosis hepática es similar a la del síndrome nefrótico, salvo que, en la cirrosis, la reducción de la concentración plasmática de proteínas se debe a la destrucción de los hepatocitos, lo que reduce la capacidad del hígado de sintetizar suficientes proteínas plasmáticas. La cirrosis también se acompaña de grandes cantidades de tejido fibroso en la estructura hepática, lo que impide en gran medida el flujo de sangre portal a través del hígado. Esto aumenta la presión capilar a través del lecho vascular portal y contribuye a la fuga de

líquido y proteínas hacia la cavidad peritoneal, un trastorno llamado *ascitis.*

Capítulo 31: Regulación acidobásica

La concentración del ion hidrógeno está regulada de una forma precisa

La concentración de ion hidrógeno (H^+) en el líquido extracelular es normalmente muy baja, con un promedio de 0,00000004 Eq/l (40 nEq/l). Las variaciones normales son solo de unos 3 a 5 nEq/l. Como la concentración de H^+ es baja y estas cifras tan bajas son incómodas de manejar, lo habitual es expresar esta concentración en escala logarítmica utilizando unidades de pH. El pH es el logaritmo del recíproco de la concentración de H^+, expresado en equivalentes por litro:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$

El pH normal de la sangre arterial es normalmente de 7,4, mientras que el de la sangre venosa y de los líquidos intersticiales es de alrededor de 7,35. Se considera que una persona tiene *acidemia* cuando el pH es inferior a este valor y que tiene *alcalemia* cuando el pH es superior a 7,4. El límite inferior del pH con el que una persona puede vivir unas pocas horas es de alrededor de 6,8, y el límite superior de alrededor de 8,0.

Defensas frente a los cambios en la concentración de H^+: amortiguadores, pulmones y riñones (p. 404)

El cuerpo tiene tres defensas principales frente a los cambios de concentración del ion H^+ en los líquidos corporales:

- *Los sistemas de amortiguación acidobásicos químicos de los líquidos orgánicos,* que se combinan de forma inmediata con un ácido o con una base para evitar cambios excesivos en la concentración de H^+.
- *El centro respiratorio,* que regula la eliminación de CO_2 y, por tanto, de ácido carbónico (H_2CO_3) del líquido extracelular. Este mecanismo actúa en segundos o minutos y es una segunda línea de defensa.
- *Los riñones,* que excretan una orina tanto ácida como alcalina, lo que permite normalizar la concentración de H^+ en el líquido extracelular en casos de acidosis o alcalosis. Este mecanismo actúa lenta pero poderosamente, durante horas o varios días, para regular el equilibro acidobásico.

Amortiguación de H^+ en los líquidos corporales (p. 404)

Un *amortiguador* es cualquier sustancia capaz de unirse de manera reversible a los H^+. La forma general de la reacción de amortiguación es:

$$\text{Amortiguador} + H^+ \rightleftharpoons \text{amortiguador H}$$

En este ejemplo, un H^+ libre se combina con el amortiguador para formar un ácido débil (amortiguador de hidrógeno). Cuando aumenta la concentración de H^+, la reacción se desplaza hacia la derecha y se une más H^+ al amortiguador, siempre que este último esté disponible. Cuando la concentración de H^+ disminuye, la reacción se desvía hacia la izquierda y se liberan H^+ del amortiguador.

Entre los sistemas amortiguadores más importantes del cuerpo están las *proteínas* en las células y, en menor grado, las proteínas plasmáticas y del líquido intersticial. El *sistema amortiguador fosfato* ($HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$) no es un amortiguador importante en el líquido extracelular, pero es importante como amortiguador intracelular y como amortiguador en el líquido tubular renal. El amortiguador más importante en el líquido extracelular es el *sistema amortiguador bicarbonato* (HCO_3^-/presión parcial de CO_2 [Pco_2]), principalmente porque los componentes del sistema, CO_2 y HCO_3^-, están estrechamente regulados en los pulmones y riñones, respectivamente.

El sistema amortiguador del bicarbonato

El sistema amortiguador del bicarbonato consiste en una solución acuosa con dos componentes: un ácido débil, H_2CO_3, y una sal bicarbonato, por ejemplo bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$). El H_2CO_3 se forma en el organismo mediante la reacción del CO_2 con el agua (H_2O):

$$CO_2 + H_2O \underset{}{\overset{\text{Anhidrasa carbónica}}{\rightleftharpoons}} H_2CO_3$$

El H_2CO_3 se ioniza para formar pequeñas cantidades de H^+ y HCO_3^-:

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

El segundo componente del sistema, la sal bicarbonato, se encuentra principalmente en forma de $NaHCO_3$ en el líquido extracelular. El $NaHCO_3$ se ioniza casi por completo, formando iones HCO_3^- y sodio (Na^+), como sigue:

$$NaHCO_3 \rightleftharpoons Na^+ + HCO_3^-$$

Si se considera todo el sistema, obtenemos:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + \underbrace{HCO_3^-}_{+\ Na^+}$$

Cuando se añade un ácido fuerte a esta solución amortiguadora, el aumento de H^+ es amortiguado por el HCO_3^-:

$$\uparrow H^+ + HCO_3^- \longrightarrow H_2CO_3 \longrightarrow CO_2 + H_2O$$

Cuando a la solución amortiguadora de bicarbonato se añade una base fuerte (NaOH), las reacciones que se producen son opuestas:

$$NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

En este caso, el OH^- procedente del NaOH se combina con el H_2CO_3 para formar más HCO_3^-. Así, la base débil $NaHCO_3$ sustituye a la base fuerte NaOH. Al mismo tiempo, disminuye la concentración de H_2CO_3 (porque reacciona con NaOH), lo que favorece la combinación de CO_2 con H_2O para sustituir al H_2CO_3:

$$\begin{array}{l} CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow \uparrow HCO_3^- + H^+ \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad + \quad\quad\quad + \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad\quad NaOH \quad\quad Na^+ \end{array}$$

Por tanto, el resultado neto es una tendencia a la disminución de las concentraciones sanguíneas de CO_2, pero la disminución del CO_2 en la sangre inhibe la respiración y disminuye la eliminación de CO_2. La elevación del HCO_3^- en la sangre se compensa aumentando su excreción renal.

La ecuación de Henderson-Hasselbalch proporciona la relación entre el bicarbonato y el dióxido de carbono con el pH

La ecuación de Henderson-Hasselbalch es la siguiente:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{0{,}03 \times Pco_2}$$

En esta ecuación, el CO_2 representa el elemento ácido porque se combina con el H_2O para formar H_2CO_3, y el HCO_3^- representa el elemento básico. El HCO_3^- se expresa como milimoles por litro y la

Pco_2 se expresa como milímetros de mercurio. Cuanto mayor sea la Pco_2, menor es el pH; cuanto mayor es el HCO_3^-, mayor es el pH.

Cuando las alteraciones del equilibrio acidobásico se deben a un cambio primario de la concentración del HCO_3^- en el líquido extracelular, reciben el nombre de trastornos acidobásicos *metabólicos.* Por tanto, la acidosis secundaria a una disminución primaria de la concentración de HCO_3^- es la *acidosis metabólica,* mientras que la alcalosis causada por un aumento primario de la concentración de HCO_3^- recibe el nombre de *alcalosis metabólica.* La acidosis secundaria a un aumento de la Pco_2 se llama *acidosis respiratoria,* y la alcalosis secundaria a una disminución de la Pco_2 se denomina *alcalosis respiratoria.*

Regulación respiratoria del equilibrio acidobásico (p. 408)

Los pulmones expulsan el CO_2 del cuerpo, de manera que el aumento de la ventilación pulmonar disminuye la concentración de CO_2 en sangre, lo cual, a su vez, disminuye las concentraciones de H_2CO_3 y H^+ en sangre. Por el contrario, la disminución de la ventilación aumenta las concentraciones en sangre de CO_2 y H^+.

El aumento de la concentración de H^+ estimula la ventilación pulmonar

La ventilación pulmonar no solo influye en la concentración de H^+ al modificar la Pco_2 de los líquidos corporales, sino que el aumento de la concentración de H^+ estimula intensamente la ventilación pulmonar. A medida que el pH disminuye desde su valor normal de 7,4 a un valor fuertemente ácido de 7,0, la ventilación pulmonar aumenta cuatro o cinco veces la frecuencia normal. A su vez, este aumento de la ventilación pulmonar reduce la Pco_2 de la sangre y restaura la concentración de H^+. Por el contrario, si el pH aumenta por encima de lo normal, disminuye la ventilación y la concentración de H^+ se normaliza. El aparato respiratorio puede hacer que la concentración de H^+ y el pH vuelva a un nivel de dos tercios de la normalidad en pocos minutos después de un trastorno súbito del equilibrio acidobásico.

Las anomalías de la respiración pueden provocar alteraciones acidobásicas

Una alteración de la función pulmonar del tipo *enfisema* grave hace que disminuya la capacidad de los pulmones para eliminar CO_2, lo que provoca una acumulación de CO_2 en el líquido extracelular y una tendencia a la *acidosis respiratoria.* Además, se reduce la

capacidad para responder a la acidosis metabólica debido a que se han disminuido las reducciones compensadoras de la Pco_2 que normalmente se producirían aumentando la ventilación. Por el contrario, la ventilación excesiva (rara) disminuye la Pco_2 y provoca *alcalosis respiratoria.*

Control renal del equilibrio acidobásico (p. 409)

Los riñones controlan el equilibrio acidobásico excretando orina ácida o básica. La excreción de orina ácida reduce la cantidad de ácido en el líquido extracelular, mientras que la excreción de orina básica elimina bases de este líquido extracelular.

El mecanismo global por el que los riñones excretan orina ácida o básica es el siguiente: hacia los túbulos, se filtran continuamente grandes cantidades de HCO_3^-; si pasan a la orina, se extraen bases de la sangre. También se secretan hacia la luz tubular grandes cantidades de H^+, lo que elimina ácido de la sangre. Si se secreta más H^+ que HCO_3^-, se producirá una pérdida neta de ácidos en los líquidos extracelulares. Por el contrario, si se filtra más HCO_3^- que H^+, la pérdida neta será de bases. Además de la secreción de H^+ y la reabsorción del HCO_3^- filtrado, los riñones pueden generar nuevo HCO_3^- a partir de reacciones que tienen lugar en el túbulo renal. *Por tanto, los riñones regulan la concentración de H^+ en el líquido extracelular mediante tres mecanismos básicos: 1) secreción de H^+; 2) reabsorción de los HCO_3^- filtrados, y 3) producción de nuevos HCO_3^-.*

Secreción de H^+ y reabsorción de HCO_3^- por los túbulos renales

La secreción de iones H^+ y la reabsorción de HCO_3^- tienen lugar en casi todas las porciones de los túbulos, salvo en las ramas finas ascendente y descendente del asa de Henle. El bicarbonato no es reabsorbido directamente por los túbulos, sino que es reabsorbido como consecuencia de la reacción de los H^+ secretados con los HCO_3^- filtrados en el líquido tubular, bajo la influencia de la

anhidrasa carbónica en el epitelio tubular. Por cada HCO_3^- reabsorbido ha de secretarse un H^+.

El H^+ es secretado en el líquido tubular mediante un contratransporte de sodio-hidrógeno en el túbulo proximal, el segmento ascendente grueso del asa de Henle y el túbulo distal

Véase la **figura 31-1**. El H^+ secretado se consume en una reacción HCO_3^- para formar H_2CO_3, que se disocia a CO_2 y H_2O. El CO_2 difunde hacia el interior de la célula y se utiliza para volver a obtener H_2CO_3 y, eventualmente, HCO_3^-, que es reabsorbido a través de las membranas basolaterales de los túbulos.

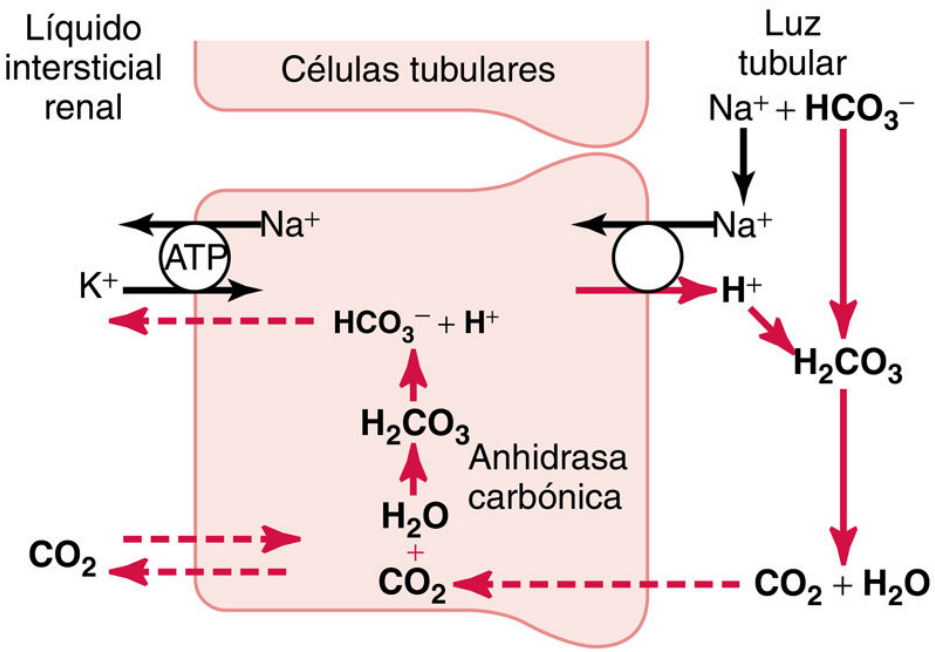


FIGURA 31-1 Mecanismos celulares de: 1) secreción activa de H^+ en el túbulo renal; 2) reabsorción tubular de iones HCO_3^- mediante la combinación de H^+ para formar H_2CO_3, que se disocia para formar CO_2 y H_2O, y 3) reabsorción de Na^+ en intercambio por H^+ secretados. Este patrón de secreción de H^+ tiene lugar en el túbulo proximal, el segmento ascendente grueso del asa de Henle y la primera parte del túbulo distal. *ATP,* trifosfato de adenosina.

Normalmente, más del 99% del HCO_3^- filtrado es reabsorbido por los túbulos renales. El 95% de la reabsorción tiene lugar en los túbulos proximales, las asas de Henle y el inicio de los túbulos distales.

Al final del túbulo distal y en los túbulos colectores, el H^+ es secretado mediante un transporte activo primario

Con comienzo en los túbulos distales finales y continuidad a través del resto del sistema tubular, las *células intercaladas de tipo A* epiteliales tubulares secretan H^+ mediante *transporte activo primario.* Las proteínas de transporte específicas incluyen una *adenosina trifosfatasa (ATPasa) de transporte de hidrógeno* y un *transportador de ATPasa de hidrógeno-potasio*. Los mismos principios básicos utilizados en otros segmentos tubulares se aplican para la reabsorción del

HCO_3^- al final del túbulo distal y el túbulo colector. Aunque la secreción de H^+ en la porción final del túbulo distal y en los túbulos colectores no es grande, estos segmentos pueden incrementar la concentración de H^+ hasta 900 veces, lo que reduce el pH del líquido tubular hasta 4,5, el límite inferior de pH que pueden lograr unos riñones normales.

Los iones HCO_3^- «se titulan» frente a los iones hidrógeno en los túbulos

En condiciones normales, la secreción tubular de H^+ es de unos 4.400 mEq/día y la filtración de HCO_3^- de unos 4.320 mEq/día. Las cantidades de estos dos iones que entran en los túbulos son casi iguales, y se combinan para formar CO_2 y H_2O; el HCO_3^- y el H^+ normalmente «se titulan» entre sí en los túbulos.

La titulación no es muy exacta, ya que hay habitualmente un ligero exceso de H^+ en los túbulos que se excreta en la orina. Este exceso de H^+ (unos 80 mEq/día) se libera al organismo de los ácidos no volátiles producidos en el metabolismo. Como se verá más adelante, la mayoría de estos H^+ no se excreta en forma de iones H^+ libres sino, más bien, combinados con otros amortiguadores urinarios, principalmente fosfato y amoníaco (NH_3).

En la alcalosis, en la orina hay un exceso de HCO_3^- respecto a los H^+

Como el HCO_3^- no puede reabsorberse si no reacciona con H^+, el exceso de HCO_3^- se queda en los túbulos y finalmente se excreta en la orina, lo que ayuda a corregir la alcalosis.

En la acidosis, la orina tiene un exceso de H^+ respecto a los HCO_3^-

El exceso de H^+ en el líquido tubular da lugar a una reabsorción completa del HCO_3^-; el exceso de H^+ pasa a la orina después de ser amortiguado en los túbulos por el fosfato y el NH_3. Por tanto, el mecanismo básico por el que los riñones corrigen tanto la acidosis como la alcalosis es la titulación incompleta del H^+ frente al HCO_3^-, lo que deja a uno u otro pasar a la orina y, por tanto, eliminarlo del líquido extracelular.

La combinación del exceso de H^+ con los amortiguadores de fosfato y amoníaco en el túbulo genera «nuevo» HCO_3^- (p. 412)

Cuando se secreta más H^+ al líquido tubular que HCO_3^- filtrado, solo una parte del exceso de hidrógeno puede excretarse en la forma iónica (H^+); el pH mínimo de la orina es de alrededor de 4,5, lo que corresponde a una concentración de H^+ de solo $10^{-4,5}$ mEq/l o 0,03 mEq/l.

La excreción de grandes cantidades de H^+ por la orina (más de 500 mEq/día en la acidosis grave) se logra, fundamentalmente, combinando el H^+ con los amortiguadores presentes en el líquido tubular. Los dos más importantes son los amortiguadores fosfato y los amortiguadores NH_3. Por cada H^+ secretado que se combine con un amortiguador no bicarbonato se forma un nuevo HCO_3^- en las células tubulares y se suma a los líquidos corporales.

El sistema amortiguador de fosfato transporta el exceso de iones hidrógeno en la orina y genera nuevo bicarbonato

El sistema amortiguador de fosfato está compuesto de HPO_4^{2-} y $H_2PO_4^-$. El H^+ que queda en el túbulo renal, en mayor cantidad que el que reacciona con HCO_3^-, puede reaccionar con el HPO_4^{2-} para formar $H_2PO_4^-$, que se puede excretar como sal sódica (NaH_2PO_4). Por cada H^+ excretado con amortiguador fosfato se genera y se reabsorbe un nuevo HCO_3^- en el túbulo renal. El HCO_3^- generado

en las células tubulares representa una ganancia neta de HCO_3^- por la sangre, y no la mera reposición del HCO_3^- filtrado.

En circunstancias normales, el 75% del fosfato filtrado se reabsorbe y solo se dispone de alrededor de 30 a 40 mEq/día para amortiguar los H^+. Por tanto, una gran parte de la amortiguación del exceso de H^+ del líquido tubular en presencia de una acidosis grave se hace mediante el sistema amortiguador del NH_3.

El amoníaco es el amortiguador más importante en el sistema urinario en la acidosis crónica

El sistema amortiguador del amoníaco está formado por el amoníaco (NH_3) y el ion amonio (NH_4^+). Los iones amonio se sintetizan a partir de la *glutamina,* que es transportada activamente a las células epiteliales de los túbulos proximales, la rama ascendente gruesa del asa de Henle y los túbulos distales. Una vez dentro de la célula, cada molécula de glutamina se metaboliza para formar dos NH_4^+ y dos HCO_3^-. El NH_4^+ se secreta hacia la luz tubular mediante intercambio por Na^+, y el HCO_3^- es transportado a través de la membrana basolateral junto con el Na^+ reabsorbido. Por cada molécula de glutamina metabolizada, se secretan dos iones NH_4^+ en la orina y se reabsorben dos HCO_3^- hacia la sangre. *El HCO_3^- generado por este proceso corresponde a bicarbonato nuevo que se suma en la sangre.*

En los túbulos colectores, el H^+ es secretado activamente por la membrana tubular en la luz, donde se combina con NH_3 que se difunde a la luz tubular para formar NH_4^+, que a su vez es expulsado. *Por cada NH_4^+ excretado se genera un nuevo HCO_3^- y se añade a la sangre.*

Una de las características más importantes del sistema amortiguador renal de NH_3 es que *el metabolismo renal de la glutamina se estimula intensamente en la acidosis,* con lo que aumenta la formación de NH_4^+ y de HCO_3^- nuevo que va a usarse para la

amortiguación del H^+. *En la acidosis crónica, el mecanismo dominante por el que se elimina el ácido es la* excreción *de* NH_4^+.

Cuantificación de la excreción acidobásica renal (p. 414)

La secreción total de hidrógeno se puede calcular de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}\text{Secreción de } H^+ &= \text{reabsorción de } HCO_3^- \\ &+ \text{excreción titulable de ácido} \\ &+ \text{excreción de } NH_4^+\end{aligned}$$

Este cálculo supone que prácticamente todo el H^+ secretado se combina con HCO_3^-, que es reabsorbido o excretado con fosfato (ácido titulable) o amortiguador NH_3.

La excreción neta de ácido se calcula de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}&\text{Excreción neta de ácido} \\ &= \text{excreción titulable de ácido en orina} \\ &+ \text{excreción de } NH_4^+ \\ &- \text{excreción de } HCO_3^-\end{aligned}$$

La razón por la que se resta la excreción de HCO_3^- es que la pérdida de HCO_3^- es la misma que la cantidad de H^+ ganada por la sangre. En la acidosis, la excreción neta de ácido aumenta mucho, lo que permite extraer ácido de la sangre. La excreción neta de ácido es también igual a la adición neta de HCO_3^- a la sangre. *A medida que se excreta una mayor cantidad de NH_4^+ y de ácido titulable, los riñones compensan la acidosis con una adición neta de HCO_3^- a la sangre.* En la alcalosis, el ácido titulable y la excreción de NH_4^+ se reducen a 0, mientras que aumenta la excreción de HCO_3^-. *En la alcalosis, la secreción neta de ácido es negativa.*

La secreción tubular renal del ion hidrógeno es estimulada por el aumento de la Pco_2 y de la concentración de H^+ extracelular

En la alcalosis, la secreción tubular de H^+ se reduce a un nivel que es demasiado bajo para reabsorber completamente el HCO_3^-, lo que capacita a los riñones para aumentar la excreción de HCO_3^-. En la acidosis, la secreción tubular de H^+ aumenta lo suficiente para reabsorber todo el HCO_3^- filtrado y todavía dejar suficiente H^+ para excretar grandes cantidades de NH_4^+ y ácido titulable, lo que contribuye con grandes cantidades de nuevo HCO_3^- a la sangre.

Los dos estímulos más importantes para aumentar la secreción de H^+ en los túbulos en la acidosis son: 1) el aumento de la Pco_2 del líquido extracelular en acidosis respiratoria, y 2) el aumento de la concentración de H^+ del líquido extracelular (reducción del pH) en acidosis respiratoria o metabólica.

Corrección renal de la acidosis: aumento de la excreción de H^+ y adición de HCO_3^- al líquido extracelular (p. 415)

La acidosis se presenta cuando el pH arterial es menor de 7,4. Si el descenso del pH se debe al descenso del HCO_3^-, la afección se considera una *acidosis metabólica,* mientras que el descenso del pH causado por el aumento de la Pco_2 es una *acidosis respiratoria.*

Tanto la acidosis respiratoria como la metabólica reducen el cociente HCO_3^-/H^+ en el líquido tubular renal. Debido a ello, hay un exceso de H^+ en los túbulos renales que da lugar a una reabsorción completa del HCO_3^- y deja H^+ adicional disponible para combinarse con los amortiguadores urinarios NH_4^+ y HPO_4^{2-}. En la acidosis, los riñones reabsorben todo el HCO_3^- filtrado y contribuyen con HCO_3^- nuevo mediante la formación de NH_4^+ y ácido titulable.

La acidosis metabólica es consecuencia del descenso de bicarbonato en el líquido extracelular

El descenso del HCO_3^- en el líquido extracelular disminuye la filtración glomerular de HCO_3^-. Como respuestas compensadoras, se estimula la respiración, que elimina el CO_2, y aumenta la reabsorción renal de HCO_3^- y la excreción de ácido titulable y NH_4^+, con lo que se forma nuevo HCO_3^- y el pH vuelve a la normalidad.

Algunas de las causas primarias de la acidosis metabólica son las siguientes:

- *Formación de cantidades excesivas de ácidos metabólicos en el cuerpo.* Un ejemplo es la acidosis metabólica que se presenta

en la *diabetes mellitus,* en la que se forman grandes cantidades de ácido acetoacético a partir del metabolismo de las grasas.

- *Ingestión de un exceso de ácidos metabólicos.* Por ejemplo, con la ingestión de algunos fármacos como el *ácido acetilsalicílico* y el *alcohol metílico,* que se metabolizan para producir ácido fórmico.
- *La pérdida excesiva de bases de los líquidos corporales.* La causa más frecuente es la *diarrea* intensa, en la que se pierden grandes cantidades de secreciones gastrointestinales, que contienen HCO_3^-.
- *Descenso de la secreción tubular renal de H^+ o descenso de la reabsorción de HCO_3^-.* Puede ser el resultado de una afección denominada *acidosis tubular renal,* en la que los riñones no pueden secretar cantidades adecuadas de H^+. Por tanto, se pierden grandes cantidades de HCO_3^- en la orina, provocando un estado continuado de acidosis metabólico. *La insuficiencia renal crónica,* que se presenta cuando el deterioro de la función renal es muy importante y el H^+ no es secretado adecuadamente por los túbulos, también provoca la acumulación de ácido en los líquidos corporales. En estos casos, los riñones no pueden compensar la acidosis mediante los mecanismos explicados anteriormente.

La acidosis respiratoria se debe a un descenso de la ventilación, que aumenta la Pco_2

El descenso de la ventilación pulmonar aumenta la Pco_2 del líquido extracelular, con el aumento consecuente del H_2CO_3, de la concentración de H^+ y de la acidosis respiratoria. Como compensación, el aumento de la Pco_2 estimula la secreción de H^+ por los túbulos renales, con lo que aumenta la reabsorción del HCO_3^-. El exceso de H^+ residual en las células tubulares se combina con amortiguadores, lo que da paso a la generación de nuevo HCO_3^-,

que vuelve a la sangre. Estos cambios consiguen la normalización del pH plasmático.

La acidosis respiratoria puede deberse a trastornos patológicos que pueden dañar los centros respiratorios o reducir la capacidad de los pulmones de eliminar eficazmente el CO_2. Por ejemplo, la lesión del centro respiratorio situado en el bulbo raquídeo puede dar lugar a una acidosis respiratoria. La obstrucción de las vías aéreas, la neumonía, la reducción del área superficial de la membrana pulmonar, así como cualquier factor que interfiera en el intercambio de gases entre la sangre y el aire alveolar pueden provocar una acidosis respiratoria.

Corrección renal de la alcalosis: menor secreción tubular de H^+ y mayor excreción de HCO_3^- (p. 416)

La *alcalosis* se presenta cuando el pH arterial aumenta por encima de 7,4. Si el aumento del pH es consecuencia principalmente del aumento del HCO_3^- plasmático, se denomina *alcalosis metabólica,* mientras que la alcalosis causada por el descenso de la Pco_2 se denomina *alcalosis respiratoria.*

Las respuestas compensadoras ante la alcalosis son, básicamente, las opuestas a las de la acidosis. Con la alcalosis, la relación HCO_3^-/CO_2 en el líquido extracelular aumenta, con el consiguiente aumento del pH (descenso de la concentración de H^+). Tanto si la alcalosis es de causa metabólica como respiratoria, el cociente HCO_3^-/H^+ estará aumentado en el líquido tubular renal. El efecto neto es el exceso de HCO_3^- que no se puede reabsorber en los túbulos y, por tanto, se excreta por la orina. En la alcalosis, el HCO_3^- se elimina del líquido extracelular mediante la excreción renal.

La alcalosis metabólica es consecuencia del aumento del HCO_3^- en el líquido extracelular

El aumento de HCO_3^- en el líquido extracelular incrementa la carga filtrada de HCO_3^-, lo que, a su vez, hace que se secrete un exceso de HCO_3^- respecto a H^+ en el líquido tubular renal. El exceso de HCO_3^- en el líquido tubular no se reabsorbe porque no hay H^+ que reaccione con él y, así, se excreta en la orina. En la alcalosis metabólica, las compensaciones principales son el aumento de la excreción renal de HCO_3^- y la reducción de la ventilación, lo que eleva la Pco_2.

La alcalosis metabólica no es tan común como la acidosis metabólica; a continuación se ofrecen algunas de sus principales causas:

- *Secreción excesiva de aldosterona.* Esto favorece una reabsorción extensa de Na^+ y, al mismo tiempo, estimula la secreción de H^+ en las células intercaladas de los túbulos colectores, una producción excesiva de HCO_3^- en los riñones y, por tanto, alcalosis metabólica.
- *Vómito del contenido gástrico.* Vomitar únicamente el contenido gástrico, desprovisto del contenido de la porción distal del aparato digestivo, provoca una pérdida del cloruro de hidrógeno secretado por la mucosa gástrica. El resultado neto es una pérdida de ácido del líquido extracelular y la aparición de una alcalosis metabólica.
- *Ingestión de fármacos alcalinos.* Una causa común de alcalosis metabólica es la ingestión de fármacos alcalinos como el $NaHCO_3$ para el tratamiento de la gastritis o de la úlcera péptica.

La alcalosis respiratoria se debe a un aumento de la ventilación y una reducción del HCO_3^-

La alcalosis respiratoria se debe solo en raras ocasiones a situaciones físicas patológicas, si bien la *psiconeurosis* puede, a veces, provocar una respiración excesiva hasta el punto de que una persona se torne alcalótica. La alcalosis respiratoria fisiológica se produce cuando una persona asciende a *altitudes elevadas.* El bajo contenido en oxígeno del aire estimula la respiración, lo que hace que se pierda CO_2 y aparezca una alcalosis respiratoria leve. Las principales formas de compensación son los amortiguadores químicos de los líquidos corporales y la capacidad de los riñones de aumentar la excreción de HCO_3^-.

En la **tabla 31-1** se muestran los trastornos acidobásicos y los cambios característicos del pH, de la concentración en sangre del H^+,

de la Pco_2 y de la concentración del HCO_3^-.

Tabla 31-1 Características de los trastornos acidobásicos primarios

Trastorno	pH	H^+	Pco_2	HCO_3^-
Acidosis respiratoria	↓	↑	⇑	↑
Alcalosis respiratoria	↑	↓	⇓	↓
Acidosis metabólica	↓	↑	↓	⇓
Alcalosis metabólica	↑	↓	↑	⇑

Los acontecimientos primarios están indicados por las flechas dobles (⇑ o ⇓). Obsérvese que los trastornos acidobásicos empiezan con un aumento o una reducción de la Pco_2, mientras que los trastornos metabólicos los inicia un aumento o una reducción del HCO_3^-.

Capítulo 32: Diuréticos y nefropatías

Los diuréticos y sus mecanismos de acción (p. 421)

Los diuréticos aumentan el volumen de orina y la excreción de sodio

Muchos diuréticos aumentan el volumen de orina y la excreción urinaria de solutos, en especial de sodio y cloruro. La mayoría de los diuréticos de uso clínico actúan, principalmente, reduciendo la reabsorción de sodio en los túbulos renales, lo que provoca una natriuresis (aumento de la pérdida de sodio) y una diuresis (aumento de la pérdida de agua).

El uso clínico más común de los diuréticos es reducir el volumen de líquido extracelular en enfermedades asociadas a edema e hipertensión.

Equilibrio entre la ingestión de sal y agua y la diuresis durante el tratamiento crónico con diuréticos

Algunos diuréticos pueden aumentar la diuresis hasta más de 20 veces unos minutos después de su administración. Sin embargo, el efecto de los diuréticos sobre la pérdida renal de sal y agua desaparece gradualmente, debido a la activación de otros mecanismos compensadores iniciados por la reducción del volumen del líquido extracelular. Por ejemplo, una reducción del volumen del líquido extracelular reduce la presión arterial y la filtración glomerular (FG) y aumenta la secreción de renina y la formación de angiotensina II; todas estas respuestas anulan finalmente los efectos del diurético sobre la diuresis, así que en situación estable la diuresis se iguala a la ingestión, pero solo tras producirse reducciones del volumen del líquido extracelular.

Los muchos diuréticos disponibles para uso clínico tienen diferentes mecanismos de acción y, por tanto, inhiben la reabsorción tubular en diferentes lugares a lo largo de la nefrona renal. En la **tabla 32-1** se

muestran las clases generales de diuréticos y sus mecanismos de acción.

Tabla 32-1 Clases de diuréticos, sus mecanismos de acción y lugares de acción en el túbulo

Clase	Ejemplo	Mecanismo de acción	Lugar de acción en el túbulo
Diuréticos osmóticos	Manitol	Inhiben la reabsorción de agua y solutos al aumentar la osmolaridad del líquido tubular	Principalmente en túbulos proximales
Diuréticos del asa	Furosemida, bumetanida	Inhiben el cotransporte de Na^+-K^+-Cl^- en la membrana luminal	Asa gruesa ascendente de Henle
Diuréticos tiacídicos	Hidroclorotiacida, clortalidona	Inhiben el cotransporte de Na^+-Cl^- en la membrana luminal	Primera parte de túbulos distales
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Acetazolamida	Inhiben la secreción de H^+ y la reabsorción de HCO_3^-, lo que reduce la reabsorción de Na^+	Túbulos proximales

Clase	**Ejemplo**	**Mecanismo de acción**	**Lugar de acción en el túbulo**
Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides	Espironolactona, eplerenona	Inhiben la acción de la aldosterona en el receptor tubular, reducen la reabsorción de Na^+ y reducen la secreción de K^+	Túbulos colectores
Bloqueantes de los canales de sodio	Amilorida, triamtereno	Bloquean la entrada de Na^+ en los canales de Na^+ de la membrana luminal, reducen la reabsorción de Na^+ y reducen la secreción de K^+	Túbulos colectores

Nefropatías (p. 423)

Las nefropatías pueden dividirse en dos categorías principales: 1) *la lesión renal aguda (LRA),* en la que los riñones, bruscamente, dejan de trabajar por completo o casi por completo, pero pueden después recuperarse casi totalmente, y 2) *la nefropatía crónica (NC),* en la que hay una pérdida progresiva de la función de las nefronas que reduce gradualmente la función global del riñón. Dentro de estas dos categorías hay muchas nefropatías específicas que pueden afectar a los vasos renales, los glomérulos, los túbulos, el intersticio renal y partes de la vía urinaria fuera del riñón. En este capítulo analizamos anomalías fisiológicas específicas que aparecen en algunos de los principales tipos de nefropatías.

Las enfermedades renales se encuentran entre las más importantes causas de muerte y discapacidad en muchos países del mundo. Por ejemplo, se calcula que en 2018 había más de 30 millones de adultos con NC en EE. UU., y muchos más millones de personas con LRA o formas menos graves de disfunción renal.

Lesión renal aguda (p. 423)

Se han identificado tres categorías principales de LRA.

La LRA prerrenal se produce como consecuencia del descenso del aporte sanguíneo renal

La disminución del riego sanguíneo en los riñones puede ser la consecuencia de una insuficiencia cardíaca (que reduce el gasto cardíaco y la presión arterial), de trastornos asociados a un menor volumen sanguíneo y un descenso de la presión arterial (como una hemorragia grave) o de cualquier otro factor que reduzca la presión arterial (como la septicemia). Cuando el flujo sanguíneo renal disminuye hasta menos del 20% de lo normal, las células renales comienzan a mostrar hipoxia. Si continúa el descenso del flujo, las células sufren daños o muerte. Si la LRA no se corrige, puede evolucionar a *LRA intrarrenal.*

La LRA intrarrenal se debe a anomalías dentro del riñón, incluidas las que afectan a los vasos sanguíneos, los glomérulos o los túbulos

La *glomerulonefritis aguda* es un tipo de LRA intrarrenal causada por una reacción inmunitaria anómala que provoca la inflamación de los glomérulos. Normalmente, la inflamación aguda remite en 2 semanas, aunque en algunos pacientes muchos de los glomérulos son destruidos sin reparación posible. En un pequeño porcentaje de pacientes, el deterioro renal continúa hasta la nefropatía crónica progresiva.

Otra causa de una LRA intrarrenal es la *necrosis tubular* aguda, que se debe a isquemia renal grave, toxinas o medicamentos que dañan las células epiteliales en los túbulos. Si el daño no es muy intenso, puede haber cierta regeneración de las células epiteliales tubulares y se puede restaurar la función renal.

La LRA posrenal se debe a una obstrucción del sistema colector entre los cálices y la salida de la vejiga

Las causas más importantes de obstrucción del sistema urinario se deben a *litiasis renal* por precipitación de calcio, urato o cisteína.

La nefropatía crónica se asocia a menudo con una pérdida irreversible de nefronas funcionales (p. 426)

A menudo, los síntomas clínicos graves de NC no aparecen hasta que el número de nefronas funcionales se reduce hasta al menos un 70% de lo normal. El mantenimiento de las concentraciones sanguíneas normales de electrólitos y de los volúmenes normales de los líquidos corporales se produce a expensas de compensaciones sistémicas como la hipertensión, que a largo plazo pueden provocar otros problemas clínicos añadidos.

La NC, al igual que la LRA, puede aparecer por un trastorno de los vasos sanguíneos, los glomérulos, los túbulos, el intersticio renal y la vía urinaria inferior. A pesar de esta amplia variedad de trastornos

que pueden provocar una NC, el resultado final es prácticamente el mismo: una reducción del número de nefronas funcionales.

La nefropatía crónica inicia un círculo vicioso que lleva a una nefropatía terminal

En algunos casos, una lesión renal inicial provoca un deterioro progresivo de la función renal y una pérdida adicional de nefronas hasta el punto de precisar diálisis o un trasplante de un riñón funcional para sobrevivir. Esta situación se denomina *nefropatía terminal.*

Las causas de este daño progresivo son desconocidas, aunque algunos investigadores opinan que pueden estar relacionadas con el aumento de la presión o el estiramiento de los glomérulos supervivientes como consecuencia de una vasodilatación adaptativa o del aumento de la presión arterial. El aumento mantenido de la presión y la distensión de las arteriolas pequeñas y de los glomérulos provocan *esclerosis* de los vasos (es decir, la sustitución de tejido normal por tejido fibroso). Estas lesiones escleróticas pueden, finalmente, obliterar el glomérulo, lo que reduce aún más la función renal y produce un círculo vicioso lentamente progresivo que desemboca en una nefropatía terminal. Entre las causas más comunes de la nefropatía terminal se encuentran la *diabetes mellitus* y la *hipertensión;* juntas, representan más del 70% de todos los casos de NC.

Algunas de las causas generales de la NC son las siguientes:

- *Lesión de los vasos renales.* Algunas causas comunes de lesión vascular renal son la *ateroesclerosis* de las arterias renales grandes, la *hiperplasia fibromuscular* de una o varias arterias grandes y la *nefroesclerosis,* causada por lesiones escleróticas de las arterias pequeñas, las arteriolas y los glomérulos que, a menudo, es consecuencia de la hipertensión o la diabetes mellitus.
- *Lesión de los glomérulos.* Un ejemplo es la *glomerulonefritis crónica,* que puede deberse a varias enfermedades que producen inflamación y lesión en las asas capilares de los glomérulos renales. Al contrario que la forma aguda de esta

enfermedad, la glomerulonefritis crónica es una enfermedad lentamente progresiva que puede llevar a una insuficiencia renal irreversible. Puede ser una nefropatía primaria tras una glomerulonefritis aguda, o secundaria a una enfermedad sistémica, como el *lupus eritematoso.*

- La *lesión del intersticio renal.* Las enfermedades primarias o secundarias del intersticio renal se denominan *nefritis intersticial.* Pueden deberse a lesiones vasculares, glomerulares o tubulares que destruyen nefronas individuales, o pueden consistir en una lesión primaria del intersticio renal por tóxicos, fármacos o infecciones bacterianas. La lesión del intersticio renal causada por infecciones bacterianas se denomina *pielonefritis.* Esta infección puede deberse a bacterias que llegan al riñón a través del flujo sanguíneo o, con mayor frecuencia, a la ascensión desde las vías urinarias bajas a través de los uréteres y hasta el riñón. En la pielonefritis de larga duración, la invasión renal por bacterias no solo lesiona el intersticio renal, sino que también daña progresivamente los túbulos renales, los glomérulos y otras estructuras provocando, en último término, la pérdida de nefronas funcionales.

Función de la nefrona en la nefropatía crónica (p. 428)

La pérdida de nefronas funcionales requiere que las nefronas supervivientes excreten más agua y solutos

Los riñones filtran normalmente unos 180 l de líquido cada día en los capilares glomerulares y después transforman este filtrado en aproximadamente 1,5 l de orina a medida que el líquido recorre los segmentos sucesivos de la nefrona. Sea cual sea el número de nefronas funcionales, los riñones deben excretar el mismo volumen de orina y de solutos (si la ingesta se mantiene constante) para mantener el equilibrio de líquidos. Por tanto, la pérdida de nefronas funcionales exige que las nefronas supervivientes excreten más agua y solutos para evitar una acumulación grave de dichas sustancias en los

líquidos corporales. Para ello, se aumenta la FG o se disminuye la reabsorción tubular en las nefronas supervivientes. Estas adaptaciones permiten el mantenimiento de los balances de agua y electrólitos con pocos cambios en el volumen extracelular o en la composición de los electrólitos, incluso en pacientes han perdido hasta el 70% de sus nefronas.

Al contrario que los electrólitos, muchos productos de desecho del metabolismo, como la urea y la creatinina, se acumulan casi en proporción al número de nefronas que se hayan destruido. Estas sustancias no son ávidamente reabsorbidas por los túbulos renales, y dependen en gran medida de la FG para su excreción. Si la FG disminuye, dichas sustancias se acumulan en el cuerpo transitoriamente, aumentando su concentración plasmática hasta que la carga filtrada (FG × concentración plasmática) y la excreción (concentración en orina × volumen de orina) vuelvan a la normalidad, que será cuando se alcance la eliminación igual a la ingestión o producción de la sustancia en el cuerpo.

Algunas sustancias como el fosfato, el urato y los iones hidrógeno se mantienen cerca de los límites normales hasta que la FG se reduce a un 20-30% de lo normal. Después, las concentraciones plasmáticas aumentan, pero no en proporción con la reducción de la FG (**fig. 32-1**). En el caso de los iones cloruro y sodio, sus concentraciones plasmáticas se mantienen a un nivel prácticamente constante incluso con reducciones intensas del FG (v. **fig. 32-1**, curva C). Este efecto se consigue reduciendo mucho la reabsorción tubular de estos electrólitos.

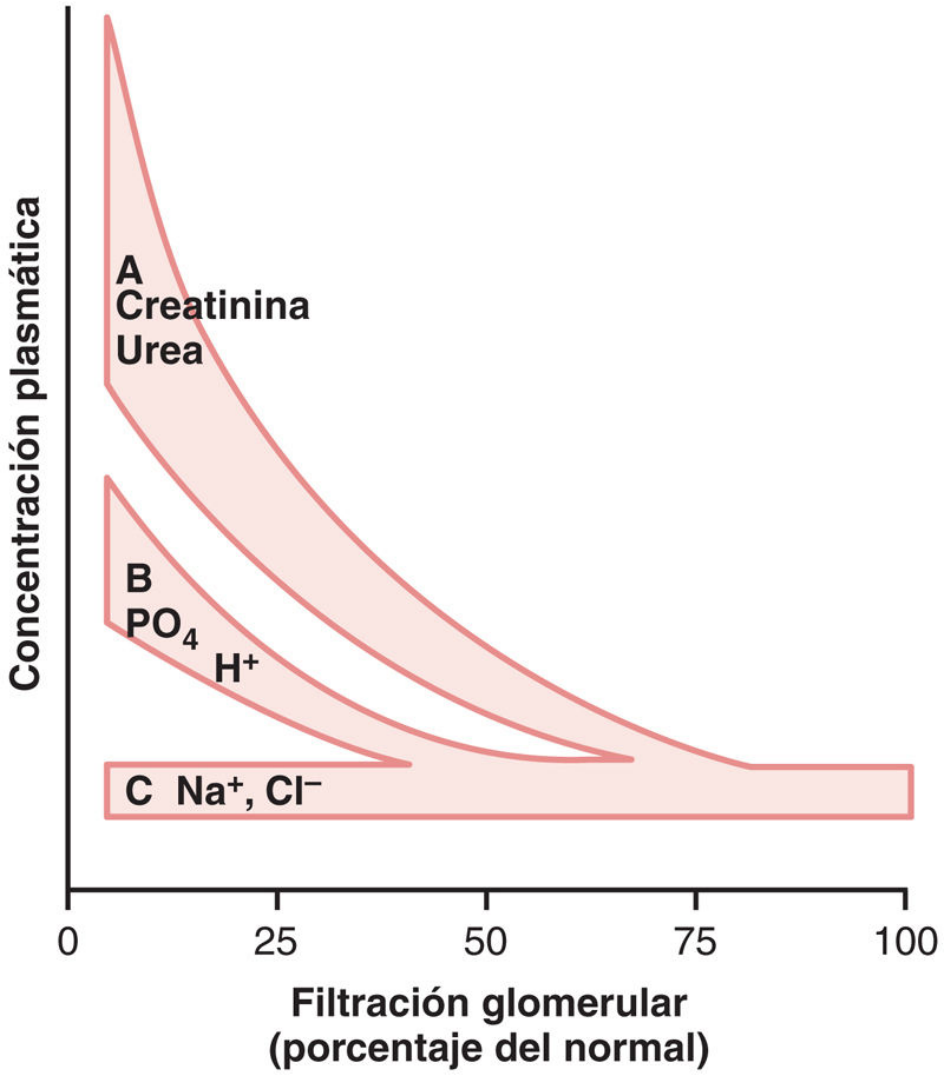


FIGURA 32-1 Patrones representativos de adaptación de diferentes tipos de soluto en la insuficiencia renal crónica. La *curva A* muestra los cambios aproximados en las concentraciones plasmáticas de solutos como la creatinina y la urea que se filtran, pero se reabsorben poco. La *curva B* muestra las concentraciones aproximadas de solutos como el fosfato, el urato y el ion hidrógeno. La *curva C* muestra las concentraciones aproximadas de solutos como el sodio y el cloruro.

Efectos de la insuficiencia renal en los líquidos corporales (p. 430)

El efecto de la insuficiencia renal completa sobre los líquidos corporales depende de la ingestión de agua y alimentos y del grado de

deterioro de la función renal. Suponiendo que la ingestión se mantiene relativamente constante, los efectos importantes son los siguientes:

- Se retiene agua y se desarrolla edema.
- Aumento de urea en el líquido extracelular (uremia) y de nitrógeno no proteico (azoemia). El nitrógeno no proteico procede de la urea, el ácido úrico, la creatinina y otros compuestos menos importantes que, en general, son productos finales del metabolismo de las proteínas.
- Se produce acidosis cuando los riñones pierden su función y el ácido se acumula en los líquidos corporales. Los amortiguadores de los líquidos corporales pueden amortiguar normalmente 500-1.000 mmol de ácido sin incrementos mortales de la concentración del H^+ en el líquido extracelular. Sin embargo, el cuerpo produce cada día 50-80 mmol más de ácidos que de álcalis en el metabolismo. La insuficiencia renal completa provocará, así, la acumulación de ácido en sangre en pocos días.
- Se desarrolla anemia si los riñones están gravemente dañados y no pueden secretar la cantidad adecuada de eritropoyetina, que estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea.
- Se produce osteomalacia en la insuficiencia renal prolongada, originada por cantidades insuficientes de la forma activa de la vitamina D, lo que disminuye la absorción intestinal de calcio y reduce su disponibilidad para el hueso. A medida que se desarrolla la osteomalacia, los huesos se reabsorben parcialmente y se debilitan mucho. Otra causa importante de la desmineralización de los huesos en la insuficiencia renal crónica es el aumento de la concentración sérica de fosfato, que se produce porque disminuye la FG. La concentración sérica alta de fosfato aumenta su unión al calcio en plasma, disminuyendo el calcio sérico ionizado y estimulando, a su vez, la secreción de la hormona paratiroidea, lo que aumenta la liberación de calcio desde los huesos y, con ello, aumenta la desmineralización.

Unidad VI: Células sanguíneas, inmunidad y coagulación sanguínea

Capítulo 33: Eritrocitos, anemia y policitemia
Capítulo 34: Resistencia del organismo a la infección: I. Leucocitos, granulocitos, sistema monocitomacrofágico e inflamación
Capítulo 35: Resistencia del organismo a la infección: II. Inmunidad y alergia
Capítulo 36: Grupos sanguíneos, transfusión y trasplante de órganos y de tejidos
Capítulo 37: Hemostasia y coagulación sanguínea

Capítulo 33: Eritrocitos, anemia y policitemia

Eritrocitos (glóbulos rojos)

Una de las funciones principales de los eritrocitos es transportar la hemoglobina, una proteína que lleva el oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos. Los eritrocitos normales son discos bicóncavos, aunque su forma puede modificarse considerablemente a su paso por los capilares. El eritrocito normal posee bastante más membrana que contenido. La deformación del eritrocito no tensa la membrana y, por eso, no llega a romperse. El número medio de eritrocitos por milímetro cúbico es de 5.200.000 (±300.000) en los hombres sanos y de 4.700.000 (±300.000) en las mujeres.

Los eritrocitos pueden concentrar la hemoglobina

El porcentaje de hemoglobina de una persona sana suele rozar el máximo en cada eritrocito (aprox. 34 g/dl). La sangre contiene, por término medio, 15 g de hemoglobina por 100 ml en los hombres y 14 g en las mujeres. Cada gramo de hemoglobina pura se combina aproximadamente con 1,34 ml de oxígeno. Las personas sanas pueden transportar más de 20 ml de oxígeno, combinado con la hemoglobina, en cada 100 ml de sangre.

Génesis de los eritrocitos

Todas las células sanguíneas circulantes derivan de las *células precursoras hematopoyéticas multipotenciales*. Las células pluripotenciales se individualizan para formar las células sanguíneas periféricas. A medida que estas células se reproducen, cada porción es exactamente igual a las células multipotenciales originales. Estas últimas se mantienen en la médula ósea y garantizan una provisión celular constante. La descendencia temprana de las células precursoras no se reconoce como un tipo celular diferente, aun cuando muestre ya un compromiso con una determinada línea celular; estas células se denominan *células precursoras comprometidas.* Las diferentes células precursoras comprometidas generan distintas colonias de los tipos específicos de

células sanguíneas. Una célula precursora comprometida que produce eritrocitos recibe el nombre de *unidad formadora de colonias de eritrocitos,* y para designarlo se utiliza también la abreviatura inglesa *CFU-E.* De forma similar, las unidades formadoras de colonias que forman granulocitos y monocitos se conocen como *CFU-GM* y así sucesivamente.

El crecimiento y la reproducción de las distintas células precursoras se encuentran regulados por algunas proteínas, llamadas *inductores del crecimiento,* que fomentan el crecimiento de las células, pero no su diferenciación. Esta última compete a otra serie de proteínas llamadas *inductores de la diferenciación.* Cada una de ellas hace que un tipo de célula precursora se diferencie, a través de uno o más pasos, hacia el tipo final de célula sanguínea adulta. La formación de los inductores del crecimiento y de los inductores de la diferenciación está regulada por factores ajenos a la médula ósea. En el caso de los eritrocitos, la exposición del organismo a niveles reducidos de oxígeno durante períodos prolongados induce el crecimiento, la diferenciación y la producción de un número mucho mayor de eritrocitos.

La eritropoyetina regula la producción de eritrocitos (p. 441)

La masa total de eritrocitos del sistema circulatorio está regulada normalmente dentro de límites estrechos. Cualquier trastorno que reduzca la cantidad de oxígeno transportada a los tejidos aumenta, normalmente, la tasa de producción eritrocítica. El principal estímulo para dicha producción es la hormona circulante *eritropoyetina.* Alrededor del 90% de la eritropoyetina se forma normalmente en los riñones; el resto se forma, sobre todo, en el hígado. Se desconoce el lugar del riñón donde se produce la eritropoyetina. De acuerdo con algunos estudios, la eritropoyetina es secretada por las células intersticiales de tipo fibroblástico que rodean los túbulos de la corteza y la médula exterior, donde tiene lugar gran parte del consumo renal de oxígeno. Otras células,

incluidas las del epitelio renal, también segregan eritropoyetina en respuesta a la hipoxia (**fig. 33-1**).

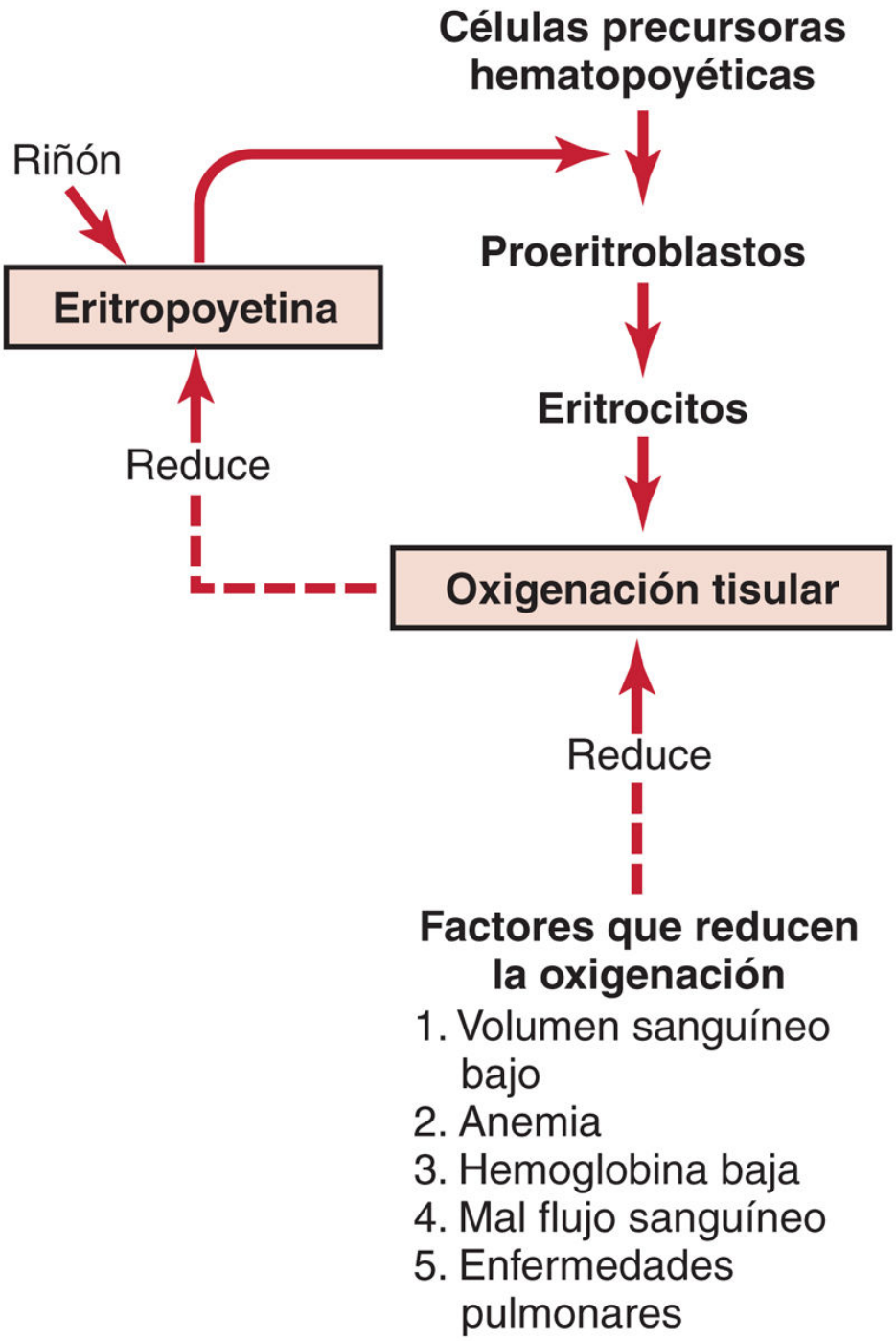


FIGURA 33-1 Función del mecanismo eritropoyético para aumentar la producción de eritrocitos cuando se reduce la oxigenación tisular.

Cuando los dos riñones se extirpan quirúrgicamente o una nefropatía los destruye, la persona afectada sufre siempre una anemia intensa, porque la cantidad de eritropoyetina que se forma fuera de los riñones solo sirve para estimular la producción de entre una tercera parte a la mitad de los eritrocitos que necesita el organismo.

La maduración final de los eritrocitos necesita vitamina B_{12} y ácido fólico

La vitamina B_{12} y el ácido fólico resultan esenciales para la síntesis del ADN. La ausencia de cualquiera de estas vitaminas hace que disminuya la cantidad de ADN y, en consecuencia, impide la maduración y la división nucleares. Además de esta incapacidad para la proliferación, los eritrocitos se tornan más grandes de lo habitual, es decir, se convierten en *macrocitos.* Estas células poseen formas irregulares y membranas celulares frágiles; son capaces de transportar el oxígeno con normalidad, pero su fragilidad explica su vida tan corta: de la mitad a un tercio de lo habitual. La carencia de vitamina B_{12} o de ácido fólico determina, pues, una *falta de maduración* durante la eritropoyesis.

Una causa habitual de esta falta de maduración es la ausencia de absorción de la vitamina B_{12} en el tubo digestivo. Esta incapacidad se observa a menudo en personas que padecen *anemia perniciosa,* enfermedad cuya alteración básica consiste en una atrofia de la mucosa gástrica. Las células parietales de las glándulas gástricas segregan una glucoproteína denominada *factor intrínseco* que se combina con la vitamina B_{12} para que esta pueda absorberse en el intestino. Este factor intrínseco se une fuertemente a la vitamina B_{12} y la protege de la digestión por las enzimas gastrointestinales. El complejo factor intrínseco-vitamina B_{12} se liga a sitios receptores específicos del borde en cepillo de las membranas de las células mucosas del íleon. Luego, la vitamina B_{12} es transportada hacia la sangre mediante pinocitosis. La ausencia de factor intrínseco hace

que gran parte de la vitamina se pierda por la acción de las enzimas gastrointestinales y deje de absorberse.

Formación de hemoglobina (p. 443)

La síntesis de la hemoglobina comienza en los eritroblastos policromatófilos y prosigue hasta el estadio de reticulocito, momento en el que la célula sale de la médula ósea y pasa al torrente sanguíneo. Mientras se forma la hemoglobina, la molécula *hemo* se asocia a una larga cadena polipeptídica llamada *globina* para crear una subunidad de hemoglobina denominada *cadena de hemoglobina.* La molécula de hemoglobina se forma cuando se reúnen, de una manera laxa, cuatro cadenas de hemoglobina.

La característica fundamental de la molécula de hemoglobina es su capacidad para unirse al oxígeno de forma laxa y reversible. El átomo de oxígeno se asocia laxamente a uno de los denominados puentes de coordinación del átomo de hierro de la hemoglobina. El oxígeno, una vez unido al hemo del hierro, es transportado como oxígeno molecular (compuesto por dos átomos de oxígeno). El oxígeno se libera a los líquidos tisulares en forma de oxígeno molecular disuelto, más que de oxígeno iónico.

Metabolismo del hierro (p. 444)

El hierro contribuye de manera importante a la formación de la hemoglobina, la mioglobina y otras sustancias como los citocromos, la citocromo oxidasa, la peroxidasa y la catalasa. La cantidad total de hierro en el organismo se aproxima a 4-5 g. Aproximadamente el 65% se encuentra en forma de hemoglobina, el 4% de mioglobina, el 1% de diversos compuestos hemo que fomentan la oxidación intracelular, el 0,1% asociado a la proteína *transferrina* del plasma sanguíneo, y del 15 al 30% depositado sobre todo en las células del sistema reticuloendotelial y del parénquima hepático, principalmente en forma de *ferritina.*

El hierro se transporta y almacena

Cuando se absorbe hierro en el intestino delgado, se combina rápidamente con una β-globulina llamada *apotransferrina,* para formar *transferrina,* que es transportada por el plasma. Este hierro está unido de manera laxa. El exceso de hierro en la sangre se deposita en los hepatocitos y en las células reticuloendoteliales de la médula ósea. Una vez dentro del citoplasma, el hierro se combina con la proteína *apoferritina* para formar *ferritina.* Los radicales de hierro se agrupan en cantidad variable dentro de la ferritina.

Cuando el hierro plasmático desciende por debajo de lo habitual, se desprende con bastante facilidad de la ferritina y es transportado por la transferrina plasmática hasta las regiones corporales que lo necesitan. Una de las características singulares de la transferrina es su capacidad de unirse fuertemente a los receptores de las membranas de los eritroblastos en la médula ósea. La transferrina es ingerida por los eritroblastos a través de endocitosis y, con ella, se introduce el hierro ligado. La transferrina libera directamente el hierro a las mitocondrias, donde se sintetiza el hemo.

Cuando los eritrocitos llegan al final de su vida de 120 días, aproximadamente, y son destruidos, la hemoglobina liberada es captada por las células del sistema monocitomacrofágico. El hierro libre que se libera puede almacenarse con las reservas de ferritina o reciclarse para formar hemoglobina.

Anemias (p. 446)

Anemia significa una carencia de hemoglobina o eritrocitos y puede obedecer a una destrucción rápida o a una producción lenta de los mismos.

- *La anemia por pérdidas de sangre* ocurre tras hemorragias importantes. El organismo puede reemplazar el plasma en un plazo de 1 a 3 días, pero la concentración de los eritrocitos sigue siendo baja. Después de una hemorragia importante se necesitan de 3 a 4 semanas para que se normalice el número de eritrocitos.
- *La anemia aplásica* es una consecuencia de la disfunción de la médula ósea por la exposición a radiaciones γ para el tratamiento oncológico o a tóxicos, como insecticidas o al benceno de la gasolina. Las enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso se deben a un ataque del sistema inmunitario contra las células sanas de la médula ósea, que destruye las células precursoras y puede determinar una aplasia medular. Las personas con una anemia aplásica grave suelen fallecer, salvo que reciban transfusiones de sangre o trasplantes de médula.
- La *anemia megaloblástica* es la consecuencia de la falta de vitamina B_{12}, ácido fólico o factor intrínseco. La carencia de estas sustancias explica la lenta reproducción de los eritrocitos en la médula ósea. Como resultado, estos eritrocitos crecen formando células grandes con formas extrañas llamadas *megaloblastos o macrocitos.*
- *La anemia hemolítica* se debe a la rotura de eritrocitos frágiles a su paso por los capilares. En estos casos, el número de eritrocitos que se forman es normal o superior al normal pero, dada la enorme fragilidad de estas células, su vida se acorta mucho. La *anemia falciforme* es un tipo de anemia hemolítica causada por una anomalía en la composición de

las cadenas de globina de la hemoglobina. Si esta hemoglobina anómala se expone a bajas concentraciones de oxígeno, se precipita formando largos cristales dentro del eritrocito. Esto explica la forma anómala en hoz de los eritrocitos y su extraordinaria fragilidad.

Policitemia (p. 447)

La policitemia es un trastorno en el que el número de eritrocitos circulantes aumenta como consecuencia de la hipoxia crónica o de una anomalía genética. Las personas que residen a grandes alturas sufren una *policitemia fisiológica* debida a la privación de oxígeno. La policitemia también se da en personas con insuficiencia cardíaca por la menor oxigenación de los tejidos.

La *policitemia vera* es una anomalía genética de la línea hemocitoblástica. Los blastos continúan produciendo eritrocitos a pesar del exceso de células sanguíneas en la circulación. El hematocrito puede elevarse hasta alcanzar un 60-70%.

Dado que la policitemia aumenta notablemente la viscosidad de la sangre, el flujo sanguíneo a través de los vasos sanguíneos suele tornarse lento.

Capítulo 34: Resistencia del organismo a la infección: I. Leucocitos, granulocitos, sistema monocitomacrofágico e inflamación

El organismo cuenta con un sistema especial de lucha contra las infecciones y los tóxicos, a los que se expone en todo momento. Los leucocitos (glóbulos blancos) son las unidades móviles de este sistema protector y se forman en la médula ósea y en los tejidos linfáticos, desde donde son transportados por la sangre hasta el foco inflamatorio; allí instauran una defensa rápida y poderosa frente a los agentes infecciosos. La sangre contiene de forma habitual cinco tipos de leucocitos, cuyo porcentaje aproximado es el siguiente:

- Neutrófilos (polimorfonucleares): 62,0%.
- Eosinófilos (polimorfonucleares): 2,3%.
- Basófilos (polimorfonucleares): 0,4%.
- Monocitos: 5,3%.
- Linfocitos: 30,0%.

Los tres tipos de células polimorfonucleares presentan un aspecto granular y se denominan *granulocitos.* Los granulocitos y los monocitos protegen al organismo de los microorganismos invasores, a los que ingieren a través de *fagocitosis.* Los linfocitos actúan principalmente colaborando con el sistema inmunitario y adhiriéndose a los microorganismos invasores específicos para luego destruirlos.

Génesis de los leucocitos

Hay dos líneas de leucocitos que se forman a partir de las *células precursoras hematopoyéticas multipotenciales:* la *línea mielocítica* y la *línea linfocítica.* La línea mielocítica genera los granulocitos y los monocitos, mientras la linfocítica da origen a los linfocitos.

La vida de un leucocito varía

El motivo principal de la presencia de leucocitos en la sangre es su transporte desde la médula ósea o los tejidos linfáticos hasta las regiones corporales que lo reclaman. La vida de los granulocitos liberados por la médula ósea suele ser de 4 a 8 h en la sangre circulante y de 4 a 5 días más en los tejidos. Cuando ocurre una infección tisular muy grave, la vida total suele acortarse a unas horas, puesto que los granulocitos acuden en seguida al foco infeccioso, ejercen su función y son destruidos en este proceso.

Los monocitos también poseen un período breve de tránsito, entre 10 y 20 h en la sangre, antes de alcanzar los tejidos. Una vez que llegan a su destino, se hinchan hasta alcanzar un tamaño muy superior, convirtiéndose en *macrófagos tisulares,* forma en la que pueden sobrevivir durante meses, salvo que sean destruidos en el cumplimiento de sus funciones fagocíticas.

Los linfocitos penetran sin cesar en el sistema circulatorio junto con la linfa drenada de los ganglios linfáticos. Pasadas unas horas, regresan a los tejidos a través de diapédesis/extravasación y vuelven a la linfa para retornar una y otra vez a la sangre; así, los linfocitos circulan continuamente por los tejidos. Los linfocitos poseen una vida de meses o incluso de años, dependiendo de las necesidades del organismo.

Los neutrófilos y los macrófagos defienden frente a las infecciones (p. 450)

Son sobre todo los neutrófilos y los monocitos los que atacan y destruyen las bacterias y los virus y otros agentes nocivos. Los neutrófilos son células maduras con capacidad para el ataque y la destrucción de las bacterias y virus de la sangre circulante. Los monocitos de la sangre son células inmaduras con una capacidad de lucha contra los gérmenes muy reducida. Sin embargo, en cuanto entran en un tejido, maduran hacia macrófagos tisulares, que están extraordinariamente capacitados para combatir a los agentes patógenos. Tanto los neutrófilos como los macrófagos se desplazan por los tejidos con movimientos ameboides, una vez estimulados por los productos que se forman en los focos de inflamación. Esta atracción de los neutrófilos y de los macrófagos hacia el foco inflamatorio se conoce como *quimiotaxia.*

Una función importante de los neutrófilos y los macrófagos es la fagocitosis

La fagocitosis debe ser un proceso extraordinariamente selectivo; de otro modo podrían ingerirse células y estructuras normales. Casi todas las estructuras naturales de los tejidos poseen una superficie lisa que se opone a la fagocitosis; si la superficie es rugosa, la probabilidad de fagocitosis se acentúa. Casi todas las sustancias naturales del organismo disponen también de envolturas proteicas protectoras que repelen los fagocitos. En cambio, los tejidos muertos y la mayoría de las partículas extrañas carecen, a menudo, de dicha envoltura protectora y son objeto de fagocitosis. Además, el organismo desarrolla anticuerpos contra agentes infecciosos como las bacterias. Los anticuerpos se adhieren a las membranas bacterianas, haciéndolas más susceptibles a la fagocitosis.

Una vez fagocitada una partícula extraña, los lisosomas y otros gránulos citoplásmicos se ponen inmediatamente en contacto con las vesículas fagocíticas, descargando enzimas digestivas y sustancias bactericidas en su interior.

Participación de los neutrófilos y los macrófagos en la inflamación (p. 454)

Cuando ocurre una lesión tisular, el tejido dañado libera varias sustancias que inducen alteraciones secundarias en el tejido circundante. Estas sustancias incrementan el flujo sanguíneo local y la permeabilidad de los capilares, motivo por el que salen enormes cantidades de líquido hacia el espacio intersticial, migran numerosos granulocitos y monocitos a los tejidos y ocurre una tumefacción local. El complejo global de cambios tisulares recibe el nombre de *inflamación*.

Una de las primeras consecuencias de la inflamación es la «contención» del área dañada frente al resto de los tejidos. Los espacios tisulares y los linfáticos de la región inflamada son bloqueados por los coágulos de fibrinógeno, por lo que estos espacios apenas resultan bañados por el líquido. Este proceso retrasa la propagación de bacterias y productos tóxicos. La intensidad de la inflamación suele ser proporcional a la gravedad de lesión tisular. Los estafilococos que invaden los tejidos liberan toxinas celulares sumamente letales, a las que sigue una rápida inflamación. De forma característica, las infecciones estafilocócicas sufren una contención rápida. Por el contrario, los estreptococos no inducen una destrucción tan intensa de los tejidos locales y su contención es más lenta. Como resultado, los estreptococos tienden a propagarse mucho más por el organismo y a producir más muertes que los estafilococos, a pesar de que estos ocasionen una mayor destrucción de los tejidos.

Respuestas del macrófago y el neutrófilo durante la inflamación (p. 454)

Los macrófagos tisulares proporcionan una primera línea de defensa frente a la infección

A los pocos minutos de la inflamación, los macrófagos presentes en los tejidos comienzan de inmediato sus acciones fagocíticas. Muchos macrófagos sésiles se desprenden de sus inserciones y se movilizan en respuesta a los *factores quimiotácticos.* Estos macrófagos migran hacia el foco inflamatorio y aportan su función.

La invasión por neutrófilos del tejido inflamado constituye una segunda línea de defensa

Durante la primera hora de la inflamación, numerosos neutrófilos invaden el foco inflamatorio como consecuencia de una respuesta a los productos del tejido inflamatorio que los atraen y que determinan la quimiotaxia.

El número de neutrófilos se multiplica por cuatro o cinco pasadas unas horas desde el comienzo de la inflamación aguda grave. Esta *neutrofilia* obedece a productos inflamatorios transportados por la sangre hasta la médula ósea, donde se movilizan los neutrófilos de los capilares medulares que pasan al torrente circulatorio. Gracias a este proceso, llegan más neutrófilos a la zona tisular inflamada.

La segunda invasión de macrófagos del tejido inflamado es una tercera línea de defensa

Junto con esta invasión de neutrófilos, los monocitos de la sangre entran en el tejido inflamado y aumentan de tamaño hasta convertirse en macrófagos. El número de monocitos de la sangre circulante normalmente es bajo, y la médula ósea cuenta con una reserva bastante menor de monocitos que de neutrófilos. La acumulación de macrófagos en el tejido inflamatorio sucede con mucha más lentitud que la de neutrófilos. Sin embargo, al cabo de unos días o semanas, los macrófagos se erigen en el fagocito dominante del foco inflamatorio por la mayor producción de monocitos en la médula ósea.

La mayor producción de granulocitos y monocitos en la médula ósea es una cuarta línea de defensa

Este proceso ocurre por la estimulación de las células progenitoras de los granulocitos y monocitos de la médula. Los granulocitos y monocitos recién formados tardan de 3 a 4 días en alcanzar un estadio que les permite salir de la médula ósea.

Control por retroalimentación de las respuestas macrofágica y neutrófila

Hay más de dos docenas de factores implicados en el control de las respuestas macrofágica y neutrófila a la inflamación. Los cinco siguientes desempeñan funciones dominantes:

1. Factor de necrosis tumoral.
2. Interleucina 1.
3. Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos.
4. Factor estimulador de colonias de granulocitos.
5. Factor estimulador de colonias de monocitos.

Estos factores los forman los macrófagos y linfocitos T activados en los tejidos inflamados. Los instrumentos principales que incrementan la producción de granulocitos y monocitos en la médula ósea son los tres factores estimuladores de colonias. La combinación de factor de necrosis tumoral, interleucina 1 y factores estimuladores de colonias proporciona un poderoso mecanismo de retroalimentación que comienza con la inflamación tisular y continúa con la formación de leucocitos defensores, la erradicación de la causa y la inflamación.

Formación de pus

Cuando los neutrófilos y los macrófagos engullen grandes cantidades de bacterias y tejido necrótico, prácticamente todos los neutrófilos y muchos de los macrófagos acaban muriendo. La asociación de los restos de tejido necrótico, neutrófilos muertos, macrófagos muertos y líquido intersticial suele denominarse *pus*. Una vez erradicada la infección, las células muertas y el tejido necrótico del pus experimentan una autólisis gradual a lo largo de

días y son absorbidos por los tejidos vecinos hasta que desaparecen casi todas las pruebas del daño tisular.

La producción de eosinófilos es estimulada por las parasitosis

La mayoría de los parásitos son demasiado grandes como para ser fagocitados. Los eosinófilos se adhieren a la superficie de los parásitos y liberan sustancias como enzimas hidrolíticas, formas reactivas de oxígeno y polipéptidos larvicidas, llamados *proteínas básicas mayores,* que destruyen muchos de los parásitos invasores.

En condiciones normales, los eosinófilos representan un 2% de todos los leucocitos de la sangre. Además de combatir las infecciones parasitarias, los eosinófilos tienden a agruparse en los tejidos donde ocurren reacciones alérgicas. Esta migración de los eosinófilos hacia los tejidos alérgicos inflamados se debe a la liberación del factor quimiotáctico de los eosinófilos a partir de los mastocitos y de los basófilos. Se cree que los eosinófilos desintoxican algunas sustancias proinflamatorias liberadas por los mastocitos y los basófilos, y destruyen los complejos de alérgeno-anticuerpo, impidiendo así la inflamación.

Los basófilos son mastocitos circulantes

Los mastocitos y los basófilos liberan heparina a la sangre, que impide su coagulación. Estas células también liberan histamina y cantidades menores de bradicinina y serotonina que contribuyen a la inflamación. Los mastocitos y los basófilos desempeñan una importante misión en algunas reacciones alérgicas. La clase de anticuerpos llamada *inmunoglobulina E* (responsable de las reacciones alérgicas) tiende a adherirse a mastocitos y basófilos. La adhesión resultante del antígeno alérgico al anticuerpo inmunoglobulina E hace que se rompa el mastocito o el basófilo y libere cantidades excesivas de histamina, bradicinina, serotonina, heparina, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia y enzimas lisosómicas. A su vez, estas sustancias generan reacciones vasculares y tisulares locales, características de la alergia.

Leucemias (p. 457)

Las leucemias se dividen en dos grandes tipos: *linfocíticas* y *mielógenas.* Las leucemias linfocíticas se deben a una producción neoplásica descontrolada de células linfoides, que suele iniciarse en un ganglio linfático o en otro tejido linfoide y se propaga después a otras regiones corporales. Las leucemias mielógenas comienzan por la producción neoplásica de células mielógenas jóvenes en la médula ósea que luego se propagan por el resto del organismo. En suma, los leucocitos son producidos por muchos órganos extramedulares. Las células leucémicas no suelen cumplir ninguna función y, por eso, no confieren la protección habitual frente a las infecciones que se asocia con los leucocitos.

Casi todas las leucemias se extienden hasta el bazo, los ganglios linfáticos, el hígado y otras regiones con una vascularización abundante, con independencia de que la leucemia se origine en la médula ósea o en los ganglios linfáticos. Las células, con un crecimiento rápido, invaden los tejidos circundantes, se aprovechan de los elementos metabólicos de estos y acaban produciendo una destrucción tisular por privación metabólica.

Capítulo 35: Resistencia del organismo a la infección: II. Inmunidad y alergia

Inmunidad innata y adquirida

La inmunidad es la capacidad de oponer resistencia a los microorganismos o toxinas que dañan los tejidos corporales. La mayoría de los organismos poseen una *inmunidad innata,* basada en acciones generales como la fagocitosis de bacterias, la destrucción de patógenos por las secreciones ácidas, las enzimas digestivas del tubo digestivo, la resistencia de la piel a la invasión, y ciertas sustancias químicas de la sangre que se adhieren a los microorganismos extraños o a las toxinas, destruyéndolos. La *inmunidad adquirida* es la capacidad para elaborar mecanismos protectores poderosos frente a invasores concretos como bacterias letales, virus, toxinas o incluso tejidos extraños de otros organismos.

La inmunidad adquirida es desencadenada por los antígenos

El organismo dispone de dos tipos fundamentales de inmunidad adquirida. La *inmunidad humoral,* o *de las células B* (ya que los linfocitos B producen los anticuerpos), se basa en la elaboración de anticuerpos circulantes que atacan a los agentes invasores. La *inmunidad celular,* o *de las células T* (porque los linfocitos activados son linfocitos T), se obtiene a través de la formación de un gran número de linfocitos activados cuyo destino específico es la destrucción del agente extraño.

Como la inmunidad adquirida no aparece hasta que un microorganismo extraño o una toxina invaden el organismo, este debe dotarse de algún mecanismo para reconocer la invasión. Cada microorganismo invasor o toxina suele contener uno o más compuestos químicos específicos que se diferencian del resto. Estos compuestos se denominan *antígenos* e inician el proceso de la inmunidad adquirida.

Para que una sustancia, como un polipéptido, resulte antigénica, debe tener, por regla general, un peso molecular de al menos 8.000 kDa. No obstante, las respuestas inmunitarias también pueden

generarse frente a sustancias de menor tamaño denominadas *haptenos* si se fijan a una proteína portadora grande. La antigenicidad depende de la presencia regular, sobre la superficie, de grandes moléculas llamadas *epítopos;* las proteínas y los grandes polisacáridos son casi siempre antigénicos porque contienen este tipo de característica estereoquímica.

Los linfocitos son los responsables de la inmunidad adquirida

Los linfocitos se encuentran en los ganglios linfáticos y en tejidos linfáticos especiales como el bazo, la submucosa del tubo digestivo y la médula ósea. El tejido linfático se reparte por el organismo de una manera provechosa para interceptar a los microorganismos invasores y a las toxinas antes de que puedan diseminarse.

Existen dos poblaciones de linfocitos, llamados linfocitos T y B, ambas provenientes de las *células precursoras hematopoyéticas multipotenciales* que se diferencian para formar linfocitos. Los *linfocitos T* se procesan en la glándula tímica y son responsables de la inmunidad celular. Los *linfocitos B*, que son procesados en el hígado durante la fase intermedia de la vida fetal y en la médula ósea durante la fase final de la vida fetal y después del parto, son responsables de la inmunidad humoral.

El timo preprocesa los linfocitos T

Los linfocitos se dividen con rapidez y muestran, dentro del timo, una enorme diversidad en su reacción frente a los distintos antígenos específicos. Los linfocitos T procesados abandonan el timo y se reparten por los tejidos linfáticos del cuerpo. Casi todo el preprocesamiento de los linfocitos T dentro del timo sucede poco antes y después del nacimiento. Si se extirpa el timo después de este período, el sistema de linfocitos T disminuye, pero no desaparece. Sin embargo, si se extirpa el timo varios meses antes de nacer, la inmunidad celular no se desarrolla, lo que incluye el rechazo de órganos trasplantados.

El hígado y la médula ósea preprocesan los linfocitos B

Los linfocitos B humanos son preprocesados en el hígado en las fases intermedias de la vida fetal y en la médula ósea en la fase final de la vida fetal y después del nacimiento. Los linfocitos B se diferencian de los T en que los primeros secretan *anticuerpos* de forma activa, es decir, grandes proteínas que pueden asociarse y destruir ciertas sustancias antigénicas. Los linfocitos B poseen también una diversidad más amplia que los T y generan muchos millones de anticuerpos con diferente reactividad específica. Después de su procesamiento, los linfocitos B migran hasta los tejidos linfoides del organismo, alojándose en lugares próximos a las áreas de los linfocitos T.

Cuando un antígeno específico entabla contacto con los linfocitos T y B del tejido linfático, se activan una serie de linfocitos T y B para generar *linfocitos T activados* y *linfocitos B activados* que, posteriormente, crearán anticuerpos. Los linfocitos T activados y los nuevos anticuerpos reaccionan específicamente con el antígeno que desencadenó su desarrollo, para finalmente inactivarlo o destruirlo.

Los linfocitos T y B preformados aguardan su activación por un antígeno

Millones de linfocitos T y B preformados tienen capacidad de respuesta a un antígeno determinado. Cada uno de estos linfocitos preformados puede generar solo un tipo de anticuerpo, o un tipo de linfocito T con un único tipo de especificidad. Una vez que el linfocito específico es activado por el antígeno, se reproduce y genera cantidades ingentes de linfocitos duplicados. Si el linfocito es B, su progenie acaba segregando anticuerpos que circulan por todo el organismo; si es un linfocito T, su progenie evoluciona hacia *células T sensibilizadas* que se liberan a la sangre, por donde circulan alcanzando los líquidos intersticiales de todo el organismo y regresando a la linfa. Cada conjunto de linfocitos con capacidad para generar un anticuerpo específico o un linfocito T activado se denomina *clon linfocítico*. Los linfocitos de cada clon son idénticos y todos derivan de un linfocito progenitor de un tipo específico.

Atributos específicos del sistema del linfocito B: la inmunidad humoral y los anticuerpos (p. 462)

Cuando penetra un antígeno extraño, los macrófagos del tejido linfoide lo fagocitan y lo presentan a los linfocitos B próximos. Los linfocitos B previamente latentes y con especificidad para ese antígeno aumentan inmediatamente de tamaño y se transforman finalmente en *células plasmáticas secretoras de anticuerpos.* Estas células plasmáticas producen anticuerpos γ-globulínicos que se secretan a la linfa y son vehiculados hasta la sangre circulante.

Algunas de las células plasmáticas tienen una *vida corta* y proporcionan una protección rápida para experimentar la apoptosis tras unos días de intensa secreción de anticuerpos. Otras tienen una vida larga y residen en los tejidos durante muchos años, con lo que procuran inmunidad de por vida frente a ciertas enfermedades infecciosas, como el sarampión y la viruela, después de la exposición inicial al antígeno.

La formación de células de «memoria» refuerza la respuesta inmunitaria ante una nueva exposición antigénica

Algunos de los linfocitos B formados durante la activación de un clon específico no generan células plasmáticas sino que producen nuevos linfocitos B, parecidos a los del clon original. Esto hace que la población del clon específicamente activado crezca notablemente. Estos linfocitos B circulan por todo el organismo y se alojan en el tejido linfático, si bien residen en un estado inmunitario latente hasta que vuelven a activarse por una nueva cantidad del mismo antígeno. Las células del clon de linfocitos expandido se denominan *células de memoria.* La nueva exposición al mismo antígeno determina una respuesta más rápida y potente de los anticuerpos, puesto que el

número de linfocitos del clon específico es mayor. Esta potencia y duración renovadas de la respuesta secundaria son los motivos por los que la *vacunación* se basa a menudo en la inyección de varias dosis de un mismo antígeno en intervalos de unas semanas o meses.

Los anticuerpos son proteínas γ-globulínicas llamadas inmunoglobulinas

Todas las inmunoglobulinas son combinaciones de cadenas polipeptídicas ligeras y pesadas. Cada cadena ligera y cada cadena pesada poseen una *porción variable* y otra *constante.* La porción variable difiere para cada anticuerpo específico y es la que se une a un tipo concreto de antígeno. La porción constante dicta otras propiedades del anticuerpo, como su capacidad de difusión, la adherencia a las estructuras tisulares y la inserción en el complejo del complemento. Existen cinco clases genéricas de anticuerpos de inmunoglobulina (Ig), cada una de ellas dotada de una función concreta: IgM, IgA, IgG, IgD e IgE. La clase IgG es la más amplia y normalmente representa cerca del 75% de los anticuerpos de una persona.

Los anticuerpos atacan directamente al invasor o activan el sistema de complemento, que luego destruye al invasor

Los anticuerpos pueden inactivar al invasor de forma directa por alguna de estas vías:

- *Aglutinación:* varias partículas grandes con antígenos en su superficie, como pueden ser las bacterias o los eritrocitos, se juntan en un conglomerado.
- *Precipitación:* el complejo molecular de antígenos y anticuerpos solubles se vuelva tan grande que se hace insoluble.
- *Neutralización:* los anticuerpos cubren los sitios tóxicos del agente antigénico.

- *Lisis:* a veces, los anticuerpos rompen la célula invasora atacando directamente su membrana.

Aunque los anticuerpos ejercen ciertos efectos directos en la destrucción de los invasores, casi toda la protección que brindan se debe a la amplificación de los efectos del sistema de complemento.

El sistema de complemento se activa por la reacción antígeno-anticuerpo

Complemento es un término colectivo que describe un sistema de unas 20 proteínas habitualmente presente en el plasma, que se activa con la reacción antígeno-anticuerpo. Los principales actores en este sistema son 11 proteínas designadas con los nombres C1 a C9, B y D. Cuando un anticuerpo se une a un antígeno, se descubre o activa uno de los sitios reactivos específicos de la porción *constante* del anticuerpo. Este sitio activado del anticuerpo se une directamente a la molécula C1 del sistema de complemento, poniendo en marcha una *cascada* de reacciones secuenciales. Cuando se activa el complemento se forman varios productos terminales. Algunos de ellos contribuyen a destruir al microorganismo invasor o a neutralizar las toxinas.

El complemento puede estimular la fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos, romper las membranas celulares de las bacterias y otros invasores, fomentar la aglutinación, atacar la estructura de los virus, alentar la quimiotaxia de los neutrófilos y macrófagos e inducir la liberación de histamina por los mastocitos y basófilos estimulando la vasodilatación y la fuga de plasma que, a su vez, favorece el proceso inflamatorio. La activación del complemento por la reacción antígeno-anticuerpo se conoce como *vía clásica.*

Atributos específicos del sistema del linfocito T: los linfocitos T activados y la inmunidad celular (p. 466)

Cuando el macrófago presenta un antígeno específico, los linfocitos T del clon linfoide específico proliferan, con lo que se libera un gran número de células T activadas, de una forma análoga a como se liberan los anticuerpos desde las células B activadas. Estas células T activadas pasan a la circulación y se distribuyen por todo el organismo, circulando durante meses o incluso años. Los *linfocitos T de memoria* se forman de la misma manera que las células B de memoria del sistema de anticuerpos; cuando ocurre una nueva exposición al mismo antígeno, las células T activadas se liberan mucho más deprisa y con mucha más intensidad que durante la respuesta inicial.

Los antígenos se unen a *moléculas receptoras* situadas en la superficie de las células T, de la misma forma que lo hacen con los anticuerpos. Estas moléculas receptoras están compuestas por una unidad variable parecida a la porción variable del anticuerpo humoral, aunque el tronco de la molécula receptora se inserta firmemente en la membrana celular.

Células presentadoras de antígenos, proteínas de complejo principal de histocompatibilidad y receptores antigénicos de los linfocitos T

La respuesta de las células T es extraordinariamente específica del antígeno, como la respuesta del anticuerpo de las células B, y reviste tanta importancia como los anticuerpos en la lucha contra las infecciones. Así como los linfocitos B reconocen los antígenos intactos, los linfocitos T responden a los antígenos solo cuando están unidos a moléculas específicas llamadas proteínas de complejo

principal de histocompatibilidad (MHC) y situadas en la superficie de una *célula presentadora del antígeno* (**fig. 35-1**).

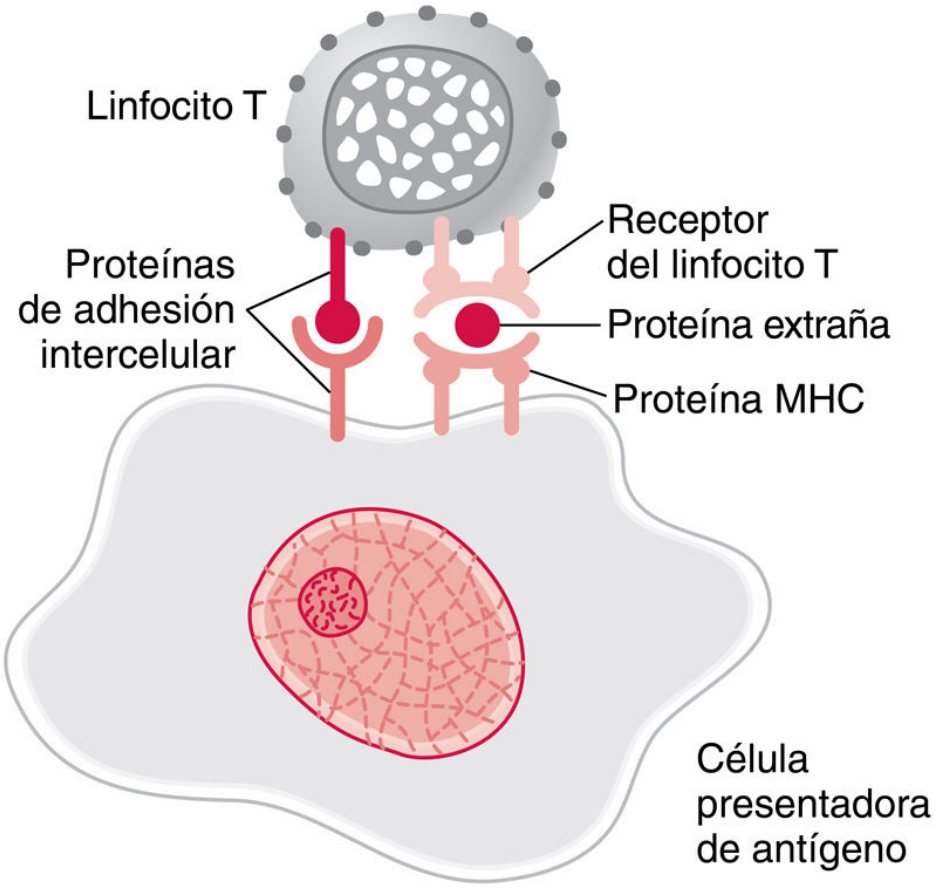


FIGURA 35-1 La activación de los linfocitos T exige la interacción de los receptores del linfocito T con un antígeno (proteína extraña) que es transportado a la superficie de la célula presentadora de antígeno mediante el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Las proteínas de adhesión intercelular capacitan al linfocito T para unirse a la célula presentadora de antígeno durante el tiempo necesario para su activación.

Los tres grandes tipos de células presentadoras de antígenos son: los *macrófagos,* los *linfocitos B* y las *células dendríticas.* Las células dendríticas están dispersas por todo el organismo y son más eficaces presentando los antígenos a las células T.

Las proteínas MHC ligan fragmentos peptídicos del antígeno degradados en el interior de la célula presentadora del antígeno y los transportan hasta la superficie celular. Existen dos tipos de proteína

MHC: *MHC I* y *MHC II.* Las proteínas MHC I presentan los antígenos a los linfocitos T citotóxicos, y las proteínas MHC II a los linfocitos T cooperadores. Los antígenos situados en la superficie de la célula presentadora se unen a las moléculas receptoras de la superficie del linfocito T del mismo modo que lo hacen con los anticuerpos plasmáticos.

Tipos de linfocitos T y sus funciones (p. 466)

Los tres grandes grupos de *linfocitos T* son los *linfocitos T cooperadores,* los *linfocitos T citotóxicos* y los *linfocitos T reguladores* (también llamados *linfocitos T supresores*). Cada uno tiene funciones diferentes.

Los linfocitos T cooperadores son el tipo más numeroso de linfocitos T

Los linfocitos T cooperadores o auxiliares regulan casi todas las funciones inmunitarias, tarea que acometen formando una serie de proteínas mediadoras llamadas *linfocinas* que actúan sobre otras células del sistema inmunitario y de la médula ósea. Los diversos subconjuntos de linfocitos T cooperadores segregan diferentes linfocinas, entre ellas las *interleucinas (IL) 2 a 6,* el *factor estimulador de las colonias de granulocitos y monocitos* y el *interferón* γ. Cuando faltan las linfocinas producidas por los linfocitos T cooperadores, el resto del sistema inmunitario prácticamente se paraliza. El *virus de la inmunodeficiencia humana (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)* inactiva o destruye los linfocitos T cooperadores y deja al organismo prácticamente indefenso ante las enfermedades infecciosas.

Los linfocitos T cooperadores cumplen estas funciones:

- Estimulan el crecimiento y la proliferación de los linfocitos T citotóxicos y supresores a través de las acciones de las IL-2, IL-4 e IL-5.
- Estimulan el crecimiento y la diferenciación de las células B para dar células plasmáticas y anticuerpos, sobre todo por las acciones de las IL-4, IL-5 e IL-6.

- Activan el sistema macrofágico.
- Se estimulan a sí mismos. La IL-2 posee un efecto directo de retroalimentación positiva y estimula la activación de otros linfocitos T cooperadores, con lo que amplifica y refuerza la respuesta inmunitaria celular.

Los linfocitos T citotóxicos pueden destruir a los microorganismos a través de un ataque directo

Dado que las células citotóxicas son capaces de destruir los microorganismos directamente, también se conocen como *células asesinas.* Los receptores de la superficie de los linfocitos T citotóxicos se unen con fuerza a los microorganismos o a las células que contienen sus antígenos específicos. Tras la unión, el linfocito T citotóxico segrega unas *proteínas perforadoras,* denominadas *perforinas,* que perforan literalmente la membrana de las células atacadas creando grandes agujeros. Estos agujeros rompen el equilibrio osmótico de las células, causando su muerte. Los linfocitos T citotóxicos son especialmente importantes para la destrucción de las células infectadas por virus, las células cancerosas o las células de los órganos trasplantados.

Los linfocitos T suprimen las funciones de los linfocitos T citotóxicos y cooperadores

Se cree que las funciones supresoras de los linfocitos T colaboradores sirven para regular las actividades de los otros linfocitos y evitar una reacción inmunitaria excesiva que pudiera dañar gravemente el organismo.

Tolerancia del sistema de la inmunidad adquirida frente a los tejidos corporales propios: función del preprocesamiento en el timo y en la médula ósea (p. 468)

El sistema inmunitario suele reconocer el tejido propio de la persona como algo muy distinto al microorganismo invasor. Al parecer, casi toda esta *tolerancia* tiene lugar durante el procesamiento de los linfocitos T en el timo y de los B en la médula ósea. Aunque no se conoce del todo el mecanismo de inducción de la tolerancia, se cree que la exposición continua de los fetos a sus propios antígenos hace que se destruyan los linfocitos T y B autorreactivos.

La ausencia de tolerancia da lugar a las enfermedades autoinmunitarias, en las que el sistema inmunitario ataca los tejidos del organismo. Se han descrito más de 100 enfermedades resultantes de la autoinmunidad, entre las que se incluyen: 1) la *fiebre reumática,* donde el organismo se inmuniza frente a los tejidos de las articulaciones y las válvulas del corazón; 2) la *glomerulonefritis,* donde el organismo se inmuniza frente a la membrana basal de los glomérulos; 3) la *miastenia grave,* donde el organismo se inmuniza frente a las proteínas receptoras de la acetilcolina de la unión neuromuscular; 4) la *esclerosis múltiple,* en la que el sistema inmunitario ataca a la mielina que cubre las fibras nerviosas, con lo que altera la comunicación del sistema nervioso, y 5) el *lupus eritematoso,* donde el organismo se inmuniza frente a muchos tejidos.

Alergia e hipersensibilidad (p. 469)

Un efecto secundario importante, aunque adverso, de la inmunidad es la aparición de *alergias* u otros tipos de *hipersensibilidad inmunitaria.* Las alergias pueden obedecer a linfocitos T activados y ocasionar erupciones cutáneas, edema o crisis de asma como respuesta a determinadas sustancias químicas o fármacos. Por ejemplo, la resina de la yedra venenosa induce, en algunas personas, la formación de linfocitos T cooperadores y citotóxicos activados que difunden hasta la piel, desencadenando una reacción inmunitaria celular característica.

Algunas alergias son producidas por anticuerpos IgE. Estos anticuerpos se denominan *reaginas* o *anticuerpos sensibilizantes,* para separarlos de los anticuerpos IgG más frecuentes. La poderosa capacidad de unión de los anticuerpos IgE a los mastocitos y basófilos es una característica singular que determina la liberación de diversas sustancias inductoras de vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y atracción de neutrófilos y eosinófilos. Por este mecanismo pueden aparecer *urticaria, rinitis alérgica* y *asma*.

Capítulo 36: Grupos sanguíneos, transfusión y trasplante de órganos y de tejidos

Grupos sanguíneos O-A-B (p. 471)

Los antígenos de *tipo A* y de *tipo B* se encuentran en la superficie de los eritrocitos de numerosas personas. Estos antígenos o *aglutinógenos* producen las reacciones transfusionales. La sangre se agrupa para la transfusión según la presencia o la ausencia de aglutinógenos en los eritrocitos. Si no están presentes ni el aglutinógeno A ni el B, el *grupo* sanguíneo es *O*. Si solo existe el aglutinógeno A, se trata del *grupo A* y si solo existe el B, del *grupo B.* Cuando concurren los aglutinógenos A y B, el *grupo* es *AB* (**tabla 36-1**).

Tabla 36-1 Tipos sanguíneos con sus genotipos y sus aglutinógenos y aglutininas

Genotipos	Tipos sanguíneos	Aglutinógenos	Aglutininas
OO	O	—	Anti-A y anti-B
OA o AA	A	A	Anti-B
OB o BB	B	B	Anti-A
AB	AB	A y B	—

Si los eritrocitos de una persona no poseen el aglutinógeno A, en el plasma aparecen anticuerpos denominados *aglutininas anti-A*. Si no existe el aglutinógeno B en los eritrocitos, en el plasma aparecen anticuerpos llamados *aglutininas anti-B.* La sangre del grupo O contiene aglutininas anti-A y anti-B, y la del grupo A contiene aglutinógenos A y aglutininas anti-B. La sangre del grupo B contiene aglutinógenos B y aglutininas anti-A, y la del grupo AB, aglutinógenos A y B, pero ninguna aglutinina (v. **tabla 36-1**).

La prevalencia aproximada de los diferentes tipos sanguíneos entre un grupo de personas estudiado fue la siguiente:

O	47%
A	41%
B	9%
AB	3%

Las aglutininas son gammaglobulinas de las subclases inmunoglobulina M e inmunoglobulina G. Al parecer, el origen de las aglutininas de las personas que carecen de la sustancia antigénica en su sangre se debe a la entrada de un reducido número de antígenos de los grupos A y B con los alimentos o a través del contacto con bacterias.

Cuando se mezclan muestras de sangres incompatibles, por ejemplo aglutininas plasmáticas anti-A o anti-B con eritrocitos que contienen aglutinógenos A o B, los eritrocitos se aglutinan formando conglomerados que pueden taponar los pequeños vasos sanguíneos del aparato circulatorio. En ocasiones, los anticuerpos inducen una lisis de los eritrocitos mediante la activación del sistema de complemento y formando un *complejo de ataque a la membrana* que se introduce en la bicapa lipídica de las membranas celulares; esta introducción crea poros de membrana que son permeables a iones y provocan la lisis osmótica de las células.

Uno de los efectos más letales de la reacción transfusional es la insuficiencia renal. El exceso de hemoglobina de los eritrocitos hemolizados se escapa a través de las membranas glomerulares hasta los túbulos renales. La reabsorción de agua desde los túbulos determina un incremento en la concentración de hemoglobina, motivando su precipitación dentro de los túbulos y el posterior taponamiento de estos.

Tipos sanguíneos Rh (p. 473)

El sistema Rh es otro factor importante en la transfusión de sangre. En este sistema rara vez se observa la aparición espontánea de aglutininas. Para ello, la persona ha de exponerse antes a un antígeno Rh, generalmente por la transfusión de sangre o por un embarazo. Si se inyectan eritrocitos con el factor Rh a una persona que no tiene este factor, producirá aglutininas anti-Rh que alcanzará una concentración máxima al cabo de 2 a 4 meses. Si se producen varias exposiciones al factor Rh, la persona Rh-negativa acabará por sensibilizarse poderosamente a él y la incompatibilidad del factor Rh da lugar a aglutinación y hemólisis. Aproximadamente el 85-95% de las personas de los diversos grupos étnicos en el mundo tienen Rh positivo.

La *eritroblastosis fetal* es una enfermedad hemolítica de los fetos y recién nacidos que se caracteriza por la aglutinación progresiva y posterior fagocitosis de los eritrocitos. Habitualmente, la madre es Rh negativa y el padre Rh positivo. Si el bebé hereda el antígeno Rh positivo del padre y la madre ha generado aglutininas anti-Rh en respuesta a este antígeno, dichas aglutininas pueden difundir por la placenta hasta la circulación fetal, causando una aglutinación de los eritrocitos fetales. Un tratamiento para la eritroblastosis fetal consiste en sustituir la sangre del neonato por sangre con Rh negativo.

Trasplante de tejidos y órganos (p. 475)

El *autoinjerto* es el trasplante de tejidos u órganos completos de una región del cuerpo a otra. El *isoinjerto* es el trasplante de un órgano de un gemelo idéntico a otro. El *aloinjerto* es el trasplante de un órgano de un ser humano a otro. El *xenoinjerto* es el trasplante de un órgano de una especie a otra.

En los autoinjertos e isoinjertos, todas las células del órgano trasplantado contienen prácticamente antígenos idénticos y sobreviven de forma indefinida si reciben un aporte suficiente de sangre. Sin embargo, en los aloinjertos y xenoinjertos se producen casi siempre reacciones inmunitarias que determinan la muerte de las células del injerto en un plazo de 1 a 5 semanas después del trasplante, salvo que se aplique tratamiento específico para evitar dicha reacción inmunitaria. Si se «tipifica» correctamente el tejido y existe una semejanza entre los antígenos celulares del donante y del receptor, cabe augurar una supervivencia prolongada del aloinjerto. Se necesita, no obstante, un tratamiento farmacológico simultáneo para minimizar las reacciones inmunitarias.

La tipificación tisular permite identificar el complejo de antígenos leucocíticos humanos

Los antígenos que más contribuyen al rechazo del trasplante constituyen un complejo llamado *antígeno leucocítico humano (HLA).* Solo seis de ellos están presentes en la superficie celular, pese a que se conocen más de 150 tipos de antígenos HLA; su número representa más de un billón de posibles combinaciones. En consecuencia, es prácticamente imposible que dos personas, salvo que se trate de gemelos univitelinos, compartan los seis antígenos HLA.

Los antígenos HLA se sitúan sobre los leucocitos y sobre las células de los tejidos. Algunos de ellos no son muy antigénicos, de

manera que no se requiere una compatibilidad precisa entre los antígenos del donante y del receptor para que sobreviva el aloinjerto, pero los resultados óptimos ocurren cuando existe la máxima compatibilidad posible entre el donante y el receptor.

A menudo, el rechazo del injerto se puede prevenir mediante la supresión del sistema inmunitario por medio de: 1) *hormonas glucocorticoides,* que inhiben genes que codifican para varias citocinas, en especial la interleucina 2, un factor esencial que induce la proliferación de linfocitos T y formación de anticuerpos; 2) algunos fármacos como la *azatioprina* que son tóxicos para el sistema linfático y, por tanto, bloquean la formación de anticuerpos y linfocitos T; 3) la *ciclosporina* y el *tacrolimús,* que inhiben la formación de linfocitos T cooperadores (estos fármacos bloquean de manera especialmente eficaz el rechazo mediado por los linfocitos T), o 4) *tratamiento inmunodepresor con anticuerpos,* lo que incluye anticuerpos de receptor de interleucina 2 o antilinfocíticos específicos.

Capítulo 37: Hemostasia y coagulación sanguínea

Acontecimientos en la hemostasia (p. 477)

El término *hemostasia* significa prevención de la pérdida de sangre. Cuando se daña o rompe un vaso sanguíneo, la hemostasia se logra a través de: 1) un espasmo vascular; 2) la formación de un tapón plaquetario; 3) la formación de un coágulo de sangre como consecuencia de la coagulación, y 4) la proliferación final de tejido fibroso que cierra de manera permanente la herida creada.

- *El traumatismo de un vaso sanguíneo hace que se constriña su pared.* Esta constricción se debe a reflejos nerviosos, espasmos miógenos locales y factores humorales locales liberados por el tejido traumatizado, el endotelio vascular y las plaquetas sanguíneas, como la sustancia vasoconstrictora *tromboxano* A_2.
- *El tapón plaquetario puede obturar un pequeño orificio de un vaso sanguíneo.* Cuando las plaquetas entran en contacto con una superficie vascular dañada: 1) se hinchan y adoptan formas irregulares; 2) liberan gránulos que contienen diversos factores que aumentan la adherencia de las plaquetas (p. ej., difosfato de adenosina, factor de activación de plaquetas), y 3) producen tromboxano A_2. El difosfato de adenosina, el factor de activación de plaquetas y el tromboxano actúan sobre las plaquetas vecinas activándolas para que se adhieran a las plaquetas originalmente activadas y creen el tapón plaquetario.
- *La formación del coágulo de sangre constituye el tercer mecanismo de la hemostasia.* El coágulo empieza a formarse a los 15-20 s si el traumatismo de la pared vascular es grave, y al cabo de 1 a 2 min si no lo es tanto. Pasados de 3 a 6 min desde la rotura vascular, todo el orificio o el extremo roto del vaso es rellenado por el coágulo (siempre que la abertura vascular

no sea excesiva). Al cabo de entre 20 min a 1 h, el coágulo se retrae, cerrando todavía más el vaso. Una vez formado el coágulo sanguíneo, es invadido por fibroblastos que acaban generando un tejido conjuntivo por todo el coágulo.

Mecanismo de la coagulación de la sangre (p. 479)

La coagulación de la sangre tiene lugar en tres etapas fundamentales:

- En respuesta a la rotura o daño del vaso sanguíneo, a través de una cascada compleja de reacciones químicas, se forma un complejo de sustancias activadas llamado *activador de la protrombina.*
- El activador de la protrombina cataliza la conversión de *protrombina* en *trombina.*
- La trombina actúa como enzima convirtiendo el *fibrinógeno* en *hebras de fibrina* que unen las plaquetas, las células sanguíneas y el plasma generando el coágulo.

La protrombina se convierte en trombina

La protrombina es una proteína plasmática inestable que se escinde con facilidad en compuestos más pequeños, entre ellos la trombina. El hígado produce continuamente protrombina, que se utiliza en todo el organismo para la coagulación de la sangre. Si el hígado no la produjera, la concentración plasmática de protrombina descendería en 24 h hasta cifras que impedirían la coagulación normal de la sangre. El hígado necesita *vitamina K* para la activación normal de la protrombina. Por tanto, tanto la falta de vitamina K como la presencia de una hepatopatía impiden la formación normal de protrombina y se siguen de diátesis hemorrágica.

El fibrinógeno se transforma en fibrina y se forma el coágulo

El fibrinógeno es una proteína de alto peso molecular sintetizada por el hígado que, debido a su gran tamaño, apenas puede escaparse por los poros capilares hacia el intersticio tisular, y como el fibrinógeno

es uno de los factores esenciales en el proceso de coagulación, por lo general los líquidos intersticiales no se coagulan. La trombina es una enzima que actúa sobre la molécula fibrinógeno, haciendo que se desprendan de ella cuatro péptidos de bajo peso molecular y que se forme un *monómero de fibrina.* El monómero de fibrina se polimeriza con otros monómeros de fibrina dando origen a largas hebras de fibrina que crean el retículo del coágulo.

El retículo de fibrina recién formado se refuerza con una sustancia llamada *factor estabilizador de la fibrina,* presente, en condiciones normales, en cantidades pequeñas en el plasma. Las plaquetas atrapadas en el coágulo también liberan esta sustancia. El factor estabilizador de la fibrina, una enzima, crea enlaces covalentes entre los monómeros de fibrina y las hebras adyacentes, reforzando la malla de fibrina.

El activador de la protrombina se forma al principio de la coagulación por medio de dos vías fundamentales

1) Por la *vía extrínseca,* que comienza con el traumatismo de la pared vascular y del tejido circundante, y 2) por la *vía intrínseca,* que comienza en la sangre. Las dos vías dependen de una serie de *β-globulinas plasmáticas.* Estos *factores de la coagulación sanguínea* son enzimas proteolíticas que inducen la reacción en cascada de la coagulación.

- *El mecanismo extrínseco* de formación del activador de la protrombina comienza con el traumatismo de la pared vascular o de los tejidos extravasculares; tiene lugar a través de estos tres pasos:
    1. *Liberación de la tromboplastina tisular.* El tejido traumatizado libera un complejo de varios factores conocido como *tromboplastina tisular;* dichos factores abarcan fosfolípidos de las membranas del tejido traumatizado y un complejo lipoproteico que actúa como enzima proteolítica.

2. *Activación del factor X.* El complejo lipoproteico de la tromboplastina tisular se une formando un complejo con el *factor VII de la coagulación* y, en presencia de los fosfolípidos tisulares y de los iones calcio, actúa enzimáticamente sobre el factor X para crear el *factor X activado.*
3. *Efecto del factor X activado para formar el activador de la protrombina.* El factor X activado genera de inmediato un complejo con los fosfolípidos tisulares liberados como parte de la tromboplastina tisular y con el *factor V;* este complejo se denomina *activador de la protrombina.* A los pocos segundos, el activador de la protrombina desdobla la protrombina creando la trombina y la coagulación prosigue según se ha descrito anteriormente. El factor X activado es la proteasa que desdobla la protrombina en trombina.

- El *mecanismo intrínseco* de formación del activador de la protrombina comienza con un traumatismo sanguíneo o la exposición de la sangre al colágeno en la pared vascular dañada. Este mecanismo intrínseco ocurre de acuerdo con la siguiente cascada de reacciones:
    1. *Activación del factor XII y liberación de fosfolípidos plaquetarios.* A través del traumatismo, se activa el factor XII creándose una enzima proteolítica llamada *factor XII activado.* Al mismo tiempo, el traumatismo sanguíneo daña las plaquetas y determina la liberación de fosfolípidos plaquetarios que contienen una lipoproteína, conocida como *factor III plaquetario,* que interviene en las sucesivas reacciones de coagulación.
    2. *Activación del factor XI.* El factor XII activado actúa enzimáticamente y lo activa. Este segundo paso de la vía intrínseca requiere *cininógeno* de alto peso molecular.
    3. *Activación del factor IX por el factor XI activado.* El factor XI activado actúa después enzimáticamente sobre el factor IX para activar también este factor.

4. *Activación del factor X.* El factor IX activado, junto con el factor VIII y con los fosfolípidos plaquetarios y el factor III de las plaquetas traumatizadas, activa el factor X. Cuando las existencias de factor VIII o de plaquetas escasean, este paso resulta deficitario. El factor VIII es el factor del que carecen las personas con *hemofilia clásica.* Las plaquetas son el factor de coagulación del que carecen las personas que sufren *trombocitopenia,* un trastorno hemorrágico.
5. *Activación del factor X activado para formar el activador de la protrombina.* Este paso de la vía intrínseca coincide con el último de la vía extrínseca (es decir, el factor X activado se combina con el factor V y las plaquetas o los fosfolípidos tisulares para formar el complejo llamado *activador de la protrombina*). A su vez, el activador de la protrombina escinde la protrombina en trombina y pone en marcha el proceso final de la coagulación.

Para la coagulación de la sangre se necesitan iones calcio

Si se exceptúan los dos primeros pasos de la vía intrínseca, para todas las demás reacciones se precisan iones calcio, en cuya ausencia no ocurre la coagulación de la sangre. Por suerte, la concentración de estos iones casi nunca desciende lo suficiente como para alterar de manera grave la cinética de la coagulación sanguínea. Cuando se extrae sangre, se puede evitar que se coagule disminuyendo la concentración de iones calcio por debajo del umbral de coagulación. Para ello, se desioniza el calcio a través de una reacción con sustancias como el *ion citrato* o se precipita el calcio con sustancias como el *ion oxalato.*

Prevención de la coagulación sanguínea en el sistema vascular normal: anticoagulantes intravasculares (p. 483)

Los principales factores que impiden la coagulación dentro de los vasos sanguíneos son: 1) la *lisura del endotelio,* que evita la activación por contacto del sistema intrínseco; 2) una *capa de glucocáliz del endotelio* que repele los factores de coagulación y las plaquetas, y 3) una *proteína unida a la membrana endotelial* (llamada *trombomodulina*) que liga la trombina. El complejo trombomodulina-trombina también activa otra proteína del plasma llamada *proteína C,* que inactiva los factores V y VIII activados. Si se daña la pared endotelial, desaparece su lisura y la capa de glucocáliz-trombomodulina, con lo que se activan el factor XII y las plaquetas y comienza la vía intrínseca de la coagulación.

Las células endoteliales intactas también producen otras sustancias, como la *prostaciclina* y el *óxido nítrico* que inhiben la agregación de plaquetas y el inicio de la coagulación sanguínea. Cuando las células endoteliales están dañadas, su producción de prostaciclina y óxido nítrico disminuye enormemente.

Las sustancias que eliminan la trombina de la sangre, como las hebras de fibrina creadas durante la coagulación y una α-globulina llamada *antitrombina III,* constituyen los principales anticoagulantes de la sangre. La trombina queda adsorbida en las hebras de fibrina según se van formando, lo que impide que la trombina se difunda por el resto de la sangre y evita una coagulación excesiva de esta. La trombina que no se adsorbe en las hebras de fibrina se combina con la antitrombina III, que la inactiva.

Heparina

Cuando existe un exceso de heparina, la trombina de la circulación desaparece de forma casi instantánea. Los *mastocitos* del tejido conjuntivo pericapilar de todo el organismo y los *basófilos* de la sangre producen heparina. Estas células continúan secretando pequeñas cantidades de heparina que difunden por el aparato circulatorio. En la práctica clínica, la heparina se utiliza ampliamente como agente farmacológico en concentraciones muy superiores a las que se producen fisiológicamente para prevenir la coagulación intravascular.

La plasmina provoca lisis de los coágulos sanguíneos

El *plasminógeno* es una proteína del plasma que, cuando se activa, se transforma en la sustancia llamada *plasmina* (o *fibrinolisina*), una enzima proteolítica parecida a la tripsina. La plasmina digiere las hebras de fibrina y otros factores de la coagulación. El plasminógeno queda atrapado dentro del coágulo junto con otras proteínas del plasma.

Los tejidos y el endotelio vascular dañado liberan lentamente un poderoso activador llamado *activador tisular del plasminógeno,* que transforma el plasminógeno en plasmina y elimina el coágulo. La plasmina no solo destruye las fibras de fibrina sino que también actúa como enzima proteolítica digiriendo el fibrinógeno y otros factores de la coagulación. En la sangre se forman sin cesar pequeñas cantidades de plasmina. Además, la sangre contiene otro factor, la *α_2-antiplasmina,* que se une a la plasmina y la inactiva; la velocidad de formación de la plasmina debe superar un determinado nivel crítico para que pueda actuar.

Enfermedades que causan hemorragia excesiva en los seres humanos (p. 484)

La hemorragia excesiva puede deberse a una carencia de vitamina K, a hemofilia o a trombocitopenia (deficiencia de plaquetas). La vitamina K se requiere para la formación de cinco importantes factores de la coagulación: *protrombina, factor VII, factor IX, factor X* y *proteína C.* Si no hay vitamina K, la insuficiencia de estos factores de la coagulación puede crear una diátesis hemorrágica gravísima.

La hemofilia obedece a una deficiencia de los factores VIII o IX y se da casi exclusivamente en hombres

La *hemofilia A,* o *clásica,* obedece a una carencia del factor VIII y constituye un 85% de los casos. El 15% restante son consecuencia de la ausencia de factor IX. Estos dos factores se transmiten por vía genética a través del cromosoma femenino como un rasgo recesivo; las mujeres casi nunca padecen hemofilia, ya que al menos uno de los dos cromosomas X tiene los genes adecuados.

La trombocitopenia significa deficiencia de plaquetas en el aparato circulatorio

Las personas con trombocitopenia tienden a sangrar por los vasos pequeños o capilares. En consecuencia, se producen pequeñas hemorragias puntiformes por todo el organismo. La piel de estas personas suele mostrar pequeñas *petequias,* o manchas purpúreas, motivo por el cual la enfermedad recibe el nombre de *púrpura trombocitopénica.*

Enfermedades tromboembólicas (p. 486)

El *trombo* es un coágulo anormal que se forma en un vaso sanguíneo; el *émbolo,* un trombo que fluye sin obstáculos. Los émbolos no suelen entorpecer el flujo hasta que llegan a un punto estrecho de la circulación. Los trastornos tromboembólicos del ser humano se deben, normalmente, a la rugosidad de la superficie endotelial o al enlentecimiento del flujo sanguíneo. El endotelio rugoso puede iniciar el proceso de la coagulación. Cuando se lentifica el flujo sanguíneo, la concentración local de factores procoagulantes suele elevarse lo suficiente como para iniciar la coagulación. Los émbolos que se originan en grandes arterias o en el lado izquierdo del corazón pueden fluir hasta la periferia y taponar las arterias o arteriolas del encéfalo, los riñones u otros órganos. Aquellos que tienen su origen en el sistema venoso o en el lado derecho del corazón suelen trasladarse a los pulmones y provocan embolia arterial pulmonar.

Anticoagulantes para uso clínico (p. 486)

- La *heparina,* que se extrae de diversos tejidos animales y puede prepararse en una forma casi pura, aumenta la eficacia de la *antitrombina III.* La acción de la heparina en el organismo es casi instantánea y, en las dosis habituales (0,5 a 1,0 mg/kg), prolonga el tiempo de coagulación desde unos 6 min hasta 30 min o más. Si se administra demasiada heparina, se puede aplicar una sustancia llamada *protamina* que se combina electrostáticamente con la heparina, inactivándola.
- Las *cumarinas* como la *warfarina* hacen que disminuyan los niveles plasmáticos de protrombina y de los factores VIII, IX y X. La warfarina actúa compitiendo con la vitamina K por los sitios reactivos en los procesos enzimáticos que originan la protrombina y los otros tres factores de la coagulación.

Unidad VII: Respiración

Capítulo 38: Ventilación pulmonar

Capítulo 39: Circulación pulmonar, edema pulmonar y líquido pleural

Capítulo 40: Principios físicos del intercambio gaseoso; difusión de oxígeno y dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria

Capítulo 41: Transporte de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre y los líquidos tisulares

Capítulo 42: Regulación de la respiración

Capítulo 43: Insuficiencia respiratoria: fisiopatología, diagnóstico, oxigenoterapia

Capítulo 38: Ventilación pulmonar

El aparato respiratorio proporciona oxígeno (O_2) a los tejidos y elimina el dióxido de carbono (CO_2). Los acontecimientos principales de la función respiratoria son estos: 1) *ventilación pulmonar,* que es la entrada y salida del aire en los alvéolos; 2) *difusión del O_2 y del CO_2 entre la sangre y los alvéolos;* 3) *transporte del O_2 y del CO_2 hacia y desde los tejidos periféricos,* y 4) *regulación de la ventilación.* En este capítulo se estudia la ventilación pulmonar.

Mecánica de la ventilación pulmonar (p. 491)

Músculos que causan la expansión y contracción pulmonar

El volumen pulmonar aumenta y disminuye conforme se expande y contrae la cavidad torácica

Cada vez que aumenta o disminuye la longitud o el espesor de la cavidad torácica, suelen producirse cambios simultáneos en el volumen pulmonar.

- *La respiración tranquila y normal* depende del diafragma. Durante la inspiración, la contracción del diafragma aumenta el volumen torácico, lo que provoca la expansión de los pulmones. Durante la espiración, el diafragma se relaja y el retroceso elástico de los pulmones, la pared torácica y las estructuras abdominales comprimen los pulmones.
- Durante la *respiración forzada,* las fuerzas elásticas no poseen la potencia suficiente para una espiración rápida. La fuerza adicional se consigue, principalmente, a través de la contracción de los músculos abdominales, que impulsa el contenido abdominal hacia arriba, contra el diafragma.

La elevación y el descenso de la caja torácica hacen que se expandan y contraigan los pulmones

Cuando se eleva la caja torácica, las costillas se proyectan casi directamente hacia delante, por lo que el esternón también se desplaza anteriormente y se aleja de la columna, aumentando el espesor anteroposterior del tórax.

- *Los músculos que elevan la caja torácica son los inspiratorios.* La contracción de los músculos *intercostales externos* desplaza las costillas hacia arriba y hacia delante, otorgándoles un movimiento «en asa de cubo». Entre los músculos accesorios están el *esternocleidomastoideo,* los *serratos anteriores* y los *escalenos.*
- *Los músculos que descienden la caja torácica son los músculos espiratorios,* como los *intercostales internos* y los *rectos del abdomen.* Otros músculos abdominales comprimen el contenido abdominal y lo desplazan hacia arriba, contra el diafragma.

Presiones que originan el movimiento de entrada y salida de aire de los pulmones (p. 491)

La presión pleural es la presión del líquido situado en el espacio comprendido entre la pleura pulmonar y la pleura parietal

La presión pleural normal, al comienzo de la inspiración, se aproxima a –5 cm de agua (cmH_2O), que es la cantidad de aspiración que se necesita para que los pulmones mantengan el volumen en reposo. Durante la inspiración, la expansión de la caja torácica tira de la superficie pulmonar con más fuerza y crea una presión aún más negativa, promediando unos –7,5 cmH_2O.

La presión alveolar es la presión del aire dentro de los alvéolos pulmonares

Cuando se cierra la glotis y el aire deja de moverse, las presiones en todas las porciones del árbol respiratorio son iguales a la atmosférica, que se considera que es de 0 cmH_2O.

- *Durante la inspiración,* la presión en los alvéolos disminuye hasta casi –1 cmH_2O, lo suficiente como para desplazar aproximadamente 0,5 l de aire hasta los pulmones durante los 2 s necesarios para la inspiración.
- *Durante la espiración* ocurren cambios antagónicos: la presión alveolar se eleva hasta casi +1 cmH_2O, lo que impulsa los 0,5 l del aire inspirado fuera de los pulmones durante los 2 a 3 s de la espiración.

La distensibilidad pulmonar es el cambio en el volumen pulmonar por cada unidad de variación de la presión transpulmonar

La presión transpulmonar es la diferencia entre las presiones alveolar y pleural. La distensibilidad total normal de los pulmones de un adulto tipo se aproxima a 200 ml/cmH_2O. La distensibilidad depende de las fuerzas elásticas siguientes:

- *Las fuerzas elásticas del tejido pulmonar* están determinadas, sobre todo, por las fibras de elastina y colágeno.
- *Las fuerzas elásticas causadas por la tensión superficial* en los alvéolos representan casi dos tercios de las fuerzas elásticas totales de los pulmones sanos.

Surfactante, tensión superficial y colapso de los alvéolos (p. 493)

La atracción de las moléculas de agua entre sí ejerce una fuerza elástica de tensión superficial

La capa acuosa que reviste los alvéolos intenta contraerse cuando las moléculas de agua experimentan una atracción recíproca. Esta fuerza intenta expulsar el aire de los alvéolos y facilita que estos tiendan a colapsarse. El efecto neto es una fuerza elástica contráctil de todo el pulmón denominada *fuerza elástica tensioactiva.*

El surfactante reduce el trabajo respiratorio (aumenta la distensibilidad pulmonar) al disminuir la tensión de la superficie alveolar

El surfactante es segregado por las células del epitelio alveolar de tipo II. Sus componentes fundamentales son el *fosfolípido dipalmitoilfosfatidilcolina,* las *apoproteínas de surfactante* y el *ion calcio.* La presencia de surfactante en la superficie alveolar reduce la tensión superficial hasta una cifra de entre una doceava parte y la mitad de la tensión de la superficie de agua pura.

Los alvéolos más pequeños tienen una mayor tendencia a colapsarse

A partir de la siguiente ecuación (ley de Laplace) se comprueba que la presión de colapso generada en los alvéolos se relaciona de forma inversa con el radio alveolar, lo que significa que cuanto menor es el alvéolo, mayor resulta la presión de colapso:

$$\text{Presión} = (2 \times \text{tensión superficial})/\text{radio}$$

El surfactante, la «interdependencia» y el tejido fibroso ayudan a estabilizar el tamaño de los alvéolos

Si existen algunos alvéolos pequeños y otros grandes, en teoría los más pequeños tenderían a colapsarse y causar la expansión de los alvéolos mayores. Esta inestabilidad de los alvéolos no ocurre habitualmente por los siguientes motivos:

- *Interdependencia.* Los alvéolos adyacentes, los conductos alveolares y otros espacios de la vía aérea tienden a apoyarse mutuamente, de tal modo que no suele haber ningún alvéolo grande cerca de otro pequeño, porque compartirían las paredes septales.
- *Tejido fibroso.* El pulmón está compuesto por cerca de 50.000 unidades funcionales y cada una contiene uno o varios

conductos alveolares, con los consiguientes alvéolos. Todos están rodeados por tabiques fibrosos, que actúan como refuerzos complementarios.

- *Surfactante.* El surfactante reduce la tensión superficial, permitiendo la interdependencia y la superación, por parte del tejido fibroso, de los efectos tensioactivos. A medida que un alvéolo disminuye de tamaño, las moléculas de surfactante de la superficie alveolar se exprimen entre sí, incrementando su concentración y reduciendo más la tensión superficial.

Volúmenes y capacidades pulmonares (p. 495)

La mayoría de los volúmenes y capacidades pulmonares se pueden medir con un *espirómetro.* La capacidad pulmonar total (CPT), la capacidad residual funcional (CRF) y el volumen residual (VR) no pueden medirse con el espirómetro. En la **figura 38-1** se ilustra un registro con espirómetro de sucesivos ciclos respiratorios con diferentes profundidades de inspiración y espiración.

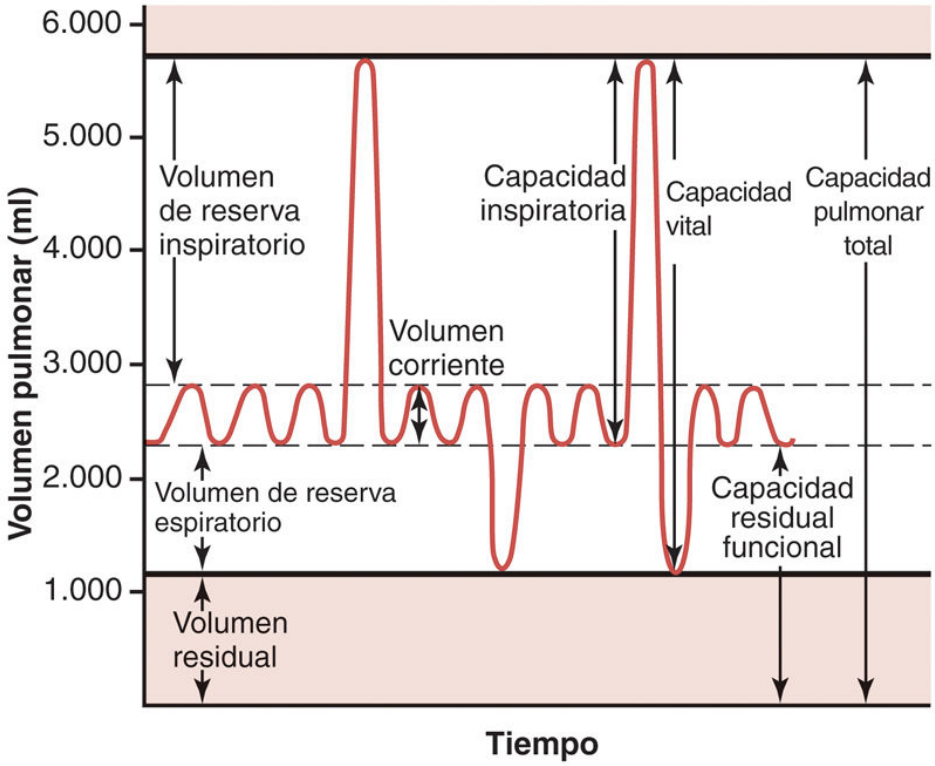


FIGURA 38-1 Movimientos respiratorios durante la respiración normal y durante la inspiración y la espiración máximas.

Los volúmenes pulmonares, si se suman, equivalen al volumen máximo hasta el que pueden expandirse los

pulmones

Los cuatro *volúmenes* pulmonares aparecen a la izquierda en la **figura 38-1**. Los volúmenes pulmonares mostrados corresponden a un hombre adulto sano medio, si bien estos volúmenes varían considerablemente según el estado de forma físico, la altura, el sexo y otros factores como la altitud a la que vive la persona.

- *El volumen corriente* (V_T) es el volumen de aire (aprox. 500 ml) inspirado y espirado con cada respiración normal.
- *El volumen de reserva inspiratorio* (VRI) es el volumen adicional de aire (aprox. 3.000 ml) que se puede inspirar por encima del volumen corriente.
- *El volumen de reserva espiratorio* (VRE) es la cantidad adicional de aire (aprox. 1.100 ml) que se puede espirar mediante una espiración forzada al término de una espiración corriente normal.
- *El volumen residual* (VR) es el volumen de aire (aprox. 1.200 ml) que permanece en los pulmones después de la máxima espiración forzada.

Las capacidades pulmonares son la combinación de dos o más volúmenes pulmonares

Las capacidades pulmonares se enumeran en la **figura 38-1** y se pueden describir como sigue:

- *La capacidad inspiratoria* (CI) equivale al V_T más el VRI. La CI es la cantidad de aire (aprox. 3.500 ml) que puede respirar una persona partiendo de una espiración normal y distendiendo al máximo los pulmones.
- *La capacidad residual funcional* (CRF) es el VRE más el VR. La CRF supone la cantidad de aire que permanece en los pulmones al finalizar una espiración normal (aprox. 2.300 ml).

- *La capacidad vital* (CV) equivale al VRI más el V_T más el VRE. La CV es la cantidad máxima de aire que puede expulsar de los pulmones una persona después del máximo llenado inicial de los pulmones y de su espiración máxima (aprox. 4.600 ml).
- *La capacidad pulmonar total* (CPT) es el volumen máximo al que pueden expandirse los pulmones después del máximo esfuerzo inspiratorio posible (aprox. 5.800 ml). La CPT equivale a la suma de la CV más el VR.

Volumen respiratorio minuto y ventilación alveolar (p. 497)

El volumen respiratorio minuto es la cantidad total de aire nuevo que pasa por las vías aéreas cada minuto

El volumen respiratorio minuto equivale al V_T multiplicado por la frecuencia respiratoria. El V_T normal se aproxima a 500 ml, y la frecuencia respiratoria normal a 12 respiraciones/min, por lo que el promedio del volumen respiratorio minuto suele ser de 6 l/min.

La ventilación alveolar es la velocidad con que el aire nuevo llega a las zonas de intercambio gaseoso de los pulmones

Durante la inspiración, parte del aire no alcanza nunca las zonas de intercambio gaseoso, sino que ocupa las vías aéreas; este es el llamado *aire del espacio muerto.* Puesto que la ventilación alveolar es el volumen total de aire nuevo que entra en los alvéolos, equivale a la frecuencia respiratoria multiplicada por la cantidad de aire nuevo que penetra en los alvéolos con cada respiración:

$$\dot{V}_A = \text{frec} \times (V_T - V_D)$$

donde $\dot{V}_A$ es el volumen de ventilación alveolar por minuto, frec la frecuencia respiratoria por minuto, V_T el volumen corriente y V_D el volumen del espacio muerto. Así, para un V_T normal de 500 ml, un espacio muerto normal de 150 ml, y una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones/min, la ventilación alveolar corresponde a 12 × (500 – 150), es decir a 4.200 ml/min.

Existen tres tipos de aire de espacio muerto.

- El *espacio muerto anatómico* es el aire situado en las vías de conducción respiratoria que no participan en el intercambio gaseoso.
- El *espacio muerto alveolar* es el aire de las porciones de intercambio gaseoso de los pulmones que no intervienen en dicho intercambio; en una persona sana se aproxima a cero.
- El *espacio muerto fisiológico* es la suma de los espacios muertos anatómico y alveolar (es decir, el espacio muerto total).

Funciones de las vías aéreas (p. 498)

Tráquea, bronquios y bronquíolos

El aire alcanza los pulmones a través de la tráquea, los bronquios y los bronquíolos

La tráquea es la primera generación del árbol respiratorio y los dos bronquios principales, derecho e izquierdo, la segunda. A partir de aquí se van sucediendo nuevas generaciones, del orden de 20 a 25, antes de que el aire inspirado alcance los alvéolos.

Las paredes de los bronquios y los bronquíolos son musculares

Las paredes de todas las porciones de la tráquea y de los bronquios que no están ocupadas por láminas cartilaginosas se componen principalmente de músculo liso. Las paredes de los bronquíolos están integradas casi exclusivamente por músculo liso, salvo las de los bronquíolos más terminales (bronquíolos respiratorios), que solo poseen algunas fibras de músculo liso. Muchas enfermedades pulmonares obstructivas se deben al estrechamiento de los bronquios más pequeños y de los bronquíolos, a menudo por la contracción excesiva del músculo liso.

La resistencia máxima al flujo aéreo la ofrecen los bronquios de mayor tamaño y no los pequeños bronquios terminales

El motivo de esta elevada resistencia en los bronquios de mayor tamaño se debe a la escasez relativa de bronquios, si se compara con los cerca de 65.000 bronquíolos terminales paralelos por los que pasa una cantidad diminuta de aire. Sin embargo, en condiciones patológicas, los bronquíolos más pequeños suelen contribuir más a la resistencia al flujo aéreo por dos motivos: 1) se obstruyen fácilmente debido a su menor tamaño, y 2) se constriñen con

facilidad puesto que disponen de un mayor porcentaje de fibras musculares lisas en sus paredes en relación con su diámetro.

La adrenalina y la noradrenalina dilatan el árbol bronquial

La regulación directa de los bronquíolos por las fibras nerviosas simpáticas es bastante débil, dado que son pocas las fibras que alcanzan las porciones centrales de los pulmones. Sin embargo, el árbol bronquial se expone a la noradrenalina y adrenalina circulantes, liberadas desde la médula suprarrenal. Estas dos hormonas, sobre todo la adrenalina, con un efecto estimulador de los *receptores β-adrenérgicos* más potente, dilatan el árbol bronquial.

El sistema nervioso parasimpático constriñe los bronquíolos

Algunas fibras nerviosas parasimpáticas provenientes del nervio vago penetran en el parénquima pulmonar. Estos nervios secretan acetilcolina, que causa una constricción leve o moderada de los bronquíolos. Cuando ya ha habido cierta constricción por una enfermedad como el asma, la estimulación nerviosa parasimpática suele empeorar la situación. En este caso, la administración de fármacos que bloquean los efectos de la acetilcolina, como la atropina, se aplica a veces para relajar las vías aéreas lo suficiente como para que se alivie la obstrucción.

Moco que recubre las vías aéreas y acción de los cilios en la limpieza de las vías aéreas (p. 499)

Todas las vías aéreas están humedecidas por una capa de moco

El moco es secretado por *células caliciformes mucosas* aisladas del epitelio de la vía y por pequeñas *glándulas submucosas.* Además de

mantener húmedas las superficies, el moco atrapa pequeñas partículas del aire inspirado y, a su vez, es eliminado de las vías aéreas por las acciones de unos 200 cilios en cada célula epitelial.

Toda la superficie de la vía aérea está tapizada por un epitelio ciliado

Dentro de las vías aéreas se incluyen la nariz y las vías bajas que van hasta los bronquíolos terminales. Los cilios baten en todo momento a una velocidad de 10-20 veces por segundo y el sentido de su «impulso» es la faringe. Los cilios de los pulmones baten hacia arriba y los de la nariz, hacia abajo. Este batido continuado hace que la capa de moco fluya hacia la faringe. El moco y las partículas atrapadas son posteriormente deglutidos o expectorados.

Capítulo 39: Circulación pulmonar, edema pulmonar y líquido pleural

Los problemas relacionados con la hemodinámica pulmonar pueden limitar el intercambio gaseoso en los pulmones. Este capítulo aborda la circulación pulmonar normal y el modo en que puede producirse un edema pulmonar a consecuencia de las anomalías vasculares.

Anatomía fisiológica del sistema circulatorio pulmonar (p. 503)

El pulmón posee tres circulaciones: pulmonar, bronquial y linfática.

- *Circulación pulmonar con baja presión y alto flujo.* La arteria pulmonar tiene paredes finas y es distensible, lo que confiere al árbol arterial pulmonar una enorme distensibilidad. Esta gran distensibilidad explica que las arterias pulmonares contengan el volumen sistólico del ventrículo derecho con aumentos limitados en la presión. Las características distensibles de las venas pulmonares se parecen a las de las venas de la circulación general.
- *Circulación bronquial con alta presión y bajo flujo.* El flujo sanguíneo bronquial representa del 1 al 2% del gasto cardíaco total. La sangre oxigenada en las arterias bronquiales irriga el tejido conjuntivo, los tabiques y los bronquios grandes y pequeños de los pulmones. Como la sangre bronquial desemboca en las venas pulmonares y evita las cavidades derechas, el gasto ventricular izquierdo resulta entre un 1 y un 2% mayor que el derecho.
- *Circulación linfática.* Los linfáticos se encuentran en todos los tejidos de sostén de los pulmones. Las partículas que entran en los alvéolos son eliminadas por estos vasos linfáticos; las proteínas plasmáticas que se escapan por los capilares pulmonares también son eliminadas de los tejidos pulmonares para evitar el edema.

Presiones en el sistema pulmonar (p. 503)

Las presiones dentro de la circulación pulmonar son bajas en comparación con las de la circulación general.

- *Presión en la arteria pulmonar.* La presión sistólica media normal en las arterias pulmonares humanas se aproxima a 25 mmHg, la diastólica a 8 mmHg y la media a 15 mmHg.
- *Presión capilar pulmonar.* La presión capilar pulmonar media se ha estimado de forma indirecta como aproximadamente de 7 mmHg.
- *Presiones en la aurícula izquierda y en las venas pulmonares.* La presión media en la aurícula izquierda y en las venas pulmonares principales ronda los 2 mmHg en una persona tumbada.

La presión auricular izquierda puede calcularse a través de la presión de enclavamiento pulmonar

Es difícil medir directamente la presión auricular izquierda porque hay que pasar un catéter hasta el ventrículo izquierdo por vía retrógrada. La *presión de enclavamiento pulmonar* se mide haciendo flotar un catéter, con un globo en su extremo, en el lado derecho del corazón y en la arteria pulmonar hasta que se enclava firmemente en una pequeña rama arterial. Al cesar todo el flujo sanguíneo de los vasos que se extienden a partir de la arteria taponada, se establece una comunicación casi directa, a través de los capilares pulmonares, con la sangre de las venas pulmonares. La presión de enclavamiento suele ser de tan solo 2 a 3 mmHg más alta que la de la aurícula izquierda. Las mediciones de la presión de enclavamiento se registran a menudo para estudiar los cambios en la presión auricular

izquierda de las personas con diferentes tipos de insuficiencia cardíaca izquierda.

Volumen sanguíneo de los pulmones (p. 504)

Los pulmones constituyen un reservorio importante de sangre

El volumen sanguíneo pulmonar es de casi 450 ml, es decir, un 9% del total. La cantidad de sangre de los pulmones puede variar, en condiciones fisiológicas y patológicas, desde la mitad hasta el doble de lo habitual.

Desplazamientos de la sangre entre las circulaciones pulmonar y general como consecuencia de lesiones cardíacas

La insuficiencia cardíaca izquierda, la estenosis mitral y la insuficiencia mitral pueden provocar que la sangre se acumule en la circulación pulmonar y que aumenten notablemente las presiones y los volúmenes vasculares pulmonares. Como el volumen de la circulación general es casi nueve veces el de la pulmonar, el desplazamiento de la sangre de una circulación a otra modifica mucho la circulación pulmonar y, normalmente, muy poco la general.

Flujo sanguíneo a través de los pulmones y su distribución (p. 504)

El flujo sanguíneo pulmonar es casi igual al gasto cardíaco

En la mayoría de las circunstancias, los vasos sanguíneos pulmonares actúan como tubos distensibles pasivos que aumentan de tamaño conforme sube la presión y se estrechan cuando esta se reduce. La sangre se distribuye por los segmentos pulmonares en los que mejor se oxigenan los alvéolos y para ello recurre a este mecanismo.

La distribución del flujo sanguíneo pulmonar está regulada por el O_2 alveolar

Cuando la concentración alveolar de O_2 desciende por debajo de lo habitual, se constriñen los vasos sanguíneos adyacentes, el efecto contrario al que se observa normalmente en la circulación general. Este efecto vasoconstrictor derivado de un reducido nivel de oxígeno sirve para distribuir el flujo sanguíneo lejos de las áreas poco ventiladas de los pulmones.

El sistema nervioso autónomo no tiene ninguna influencia relevante en la resistencia vascular pulmonar

No obstante, la estimulación simpática influye notablemente en la constricción de los grandes vasos pulmonares de capacitancia, en especial las venas. Esta constricción de las grandes venas pulmonares constituye un modo por el que la estimulación simpática logra desplazar gran parte de la sangre adicional de los pulmones hacia otros territorios de la circulación, donde se precisa para contrarrestar la hipotensión.

El flujo sanguíneo regional en los pulmones depende de los gradientes de presión hidrostática causados por la gravedad (p. 505)

La distancia entre el vértice y la base de los pulmones de un adulto medio es de unos 30 cm, lo que genera una diferencia de 23 mmHg en la presión de la sangre. Este gradiente de presión tiene un efecto marcado en el flujo sanguíneo por las diferentes regiones pulmonares.

Los gradientes de presión hidrostática en los pulmones crean tres zonas de flujo sanguíneo pulmonar

En condiciones normales y en ciertos estados pulmonares patológicos puede darse una de estas tres posibles zonas de flujo sanguíneo pulmonar:

- *Zona 1 (parte superior de los pulmones):* no hay flujo sanguíneo porque la presión capilar jamás excede la alveolar. En esta zona, la presión alveolar > la presión arterial > la presión venosa; así, los capilares se aplanan por compresión. La zona 1 no existe en condiciones normales y puede aparecer cuando la presión en la arteria pulmonar disminuye (p. ej., después de una hemorragia grave) o cuando la presión alveolar aumenta (p. ej., durante la ventilación con presión positiva).
- *Zona 2 (centro de los pulmones):* posee un flujo sanguíneo intermitente durante la sístole, cuando la presión arterial excede la alveolar, pero no durante la diástole, momento en que la presión arterial es menor que la alveolar. De este modo, el flujo sanguíneo por la zona 2 depende de la diferencia entre las presiones arterial y alveolar. El flujo

sanguíneo en la zona 2 empieza en los pulmones normales aproximadamente 10 cm por encima del nivel medio del corazón y se extiende desde esta región hacia la parte superior de los pulmones.

- *Zona 3 (parte inferior de los pulmones):* dispone de un flujo sanguíneo alto y continuo ya que la presión capilar sigue siendo superior a la alveolar durante la sístole y la diástole. El flujo sanguíneo en la zona 3 se produce en las regiones inferiores de los pulmones, desde unos 10 cm por encima de la altura del corazón hasta la parte inferior de los pulmones. Además, cuando una persona está tumbada, ninguna parte de los pulmones se sitúa más de unos centímetros por encima del corazón, y el flujo sanguíneo en una persona sana corresponde completamente a la zona 3, incluidos los vértices pulmonares.

Las resistencias vasculares pulmonares disminuyen durante el ejercicio intenso

Durante el ejercicio, el flujo sanguíneo en los pulmones aumenta entre cuatro y siete veces. Este flujo adicional se acomoda en los pulmones de dos maneras: 1) incrementando el número de capilares abiertos, a veces hasta tres veces, y 2) distendiendo los capilares y aumentando el flujo por cada capilar a más del doble. Estos dos cambios hacen que disminuyan las resistencias vasculares de una persona sana promedio de manera que la presión en la arteria pulmonar apenas se eleve, ni siquiera durante el ejercicio máximo.

Dinámica capilar pulmonar (p. 507)

Las paredes alveolares tienen tantos capilares que estos prácticamente se tocan, lo que lleva a que la sangre capilar fluya como una «lámina» por las paredes alveolares y no como lo haría por vasos aislados como en la mayoría de los demás tejidos.

Intercambio capilar del líquido en los pulmones y dinámica del líquido intersticial pulmonar

La dinámica del intercambio de líquidos en los capilares pulmonares es cualitativamente idéntica a la de los tejidos periféricos

Sin embargo, existen varias diferencias cuantitativas importantes:

- *La presión capilar pulmonar* es baja (aprox. 7 mmHg), en comparación con la más alta presión capilar funcional de los tejidos periféricos (aprox. 17 mmHg).
- *La presión del líquido intersticial* está situada entre –5 y –8 mmHg, ligeramente más negativa que la del tejido subcutáneo periférico.
- *La permeabilidad capilar* es grande, lo que facilita la salida de cantidades adicionales de proteínas por los capilares; por tanto, la presión oncótica del líquido intersticial también se eleva, promediando 14 mmHg en comparación con la media inferior a 7 mmHg de muchos tejidos subcutáneos periféricos.
- *Las paredes alveolares son delgadas.* El epitelio alveolar que cubre las superficies alveolares es tan débil que se rompe cuando la presión hidrostática del líquido intersticial excede la atmosférica (es decir, más de 0 mmHg), lo que permite la descarga del líquido intersticial hacia los alvéolos.

La presión de filtración media en los capilares pulmonares es de +1 mmHg

El valor de la presión de filtración media se obtiene del modo siguiente (**fig. 39-1**):

- *Fuerzas extrínsecas totales* (29 mmHg). Las fuerzas que tienden a desplazar el líquido fuera de los capilares son la presión capilar (7 mmHg), la presión oncótica del líquido intersticial (14 mmHg) y la presión del líquido intersticial (–8 mmHg).
- *Fuerzas intrínsecas totales* (28 mmHg). Solo la presión oncótica del plasma (28 mmHg) fomenta la absorción del líquido en los capilares.
- *Presión de filtración media neta* (+1 mmHg). Como las fuerzas extrínsecas totales (29 mmHg) exceden ligeramente las intrínsecas (28 mmHg), la presión de filtración media neta es ligeramente positiva (29 – 28 = +1 mmHg). Esta presión de filtración neta determina la salida continuada de líquido desde los capilares pulmonares.

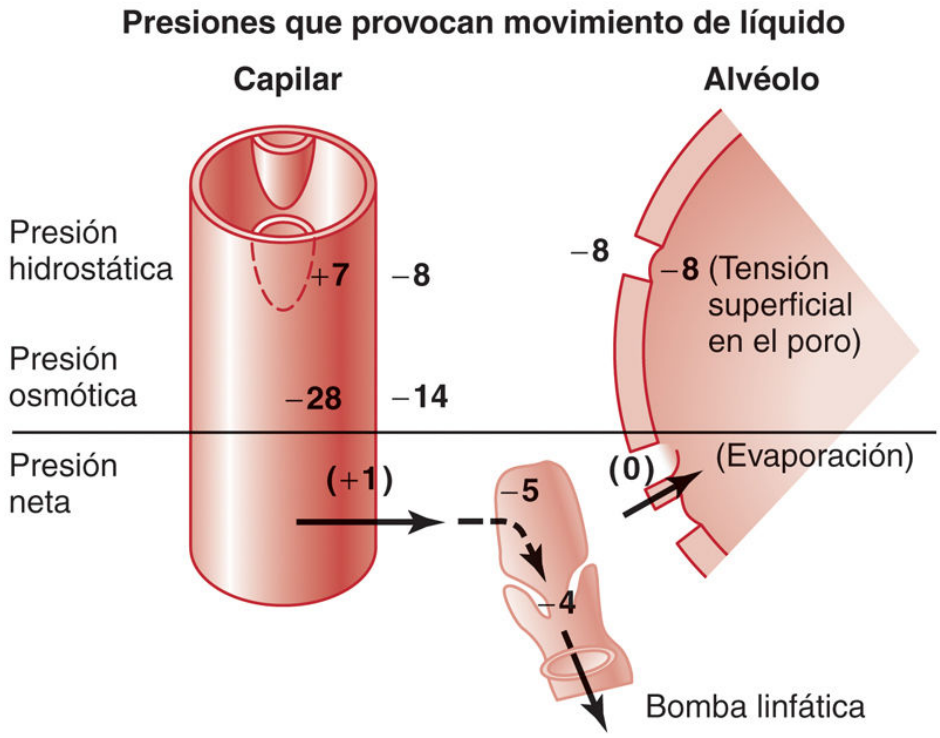


FIGURA 39-1 Fuerzas hidrostáticas y osmóticas en mmHg en la membrana capilar *(izquierda)* y alveolar *(derecha)* de los pulmones. También se muestra el extremo de un vaso linfático *(centro)* que bombea líquido desde los espacios intersticiales pulmonares.

Edema pulmonar (p. 508)

El edema pulmonar se desarrolla debido a los mismos factores básicos que el edema periférico

Las causas más habituales de edema pulmonar son:

- *La insuficiencia cardíaca izquierda* o la valvulopatía mitral pueden generar aumentos de la presión capilar pulmonar, con la consiguiente inundación de los espacios intersticiales y de los alvéolos.
- *El daño de la membrana capilar pulmonar* producido por infecciones o por la respiración de gases nocivos puede producir una rápida fuga de las proteínas y del líquido plasmático fuera de los capilares.

Cuando el volumen del líquido intersticial pulmonar aumenta en más del 50%, se vierte líquido a los alvéolos

Por eso, salvo en los edemas pulmonares más leves, el líquido edematoso penetra en los alvéolos.

Los factores de seguridad tienden a evitar el edema pulmonar en la fase aguda

Para que ocurra el edema deben derribarse los siguientes factores de seguridad: 1) negatividad habitual de la presión del líquido intersticial; 2) bombeo linfático del líquido fuera de los espacios intersticiales, y 3) presión oncótica disminuida del líquido intersticial motivada por un «lavado» de proteínas a consecuencia de las mayores pérdidas de líquido por los capilares pulmonares.

La presión capilar pulmonar se eleva, en condiciones normales, hasta alcanzar la presión coloidosmótica del plasma para que se produzca un edema pulmonar importante

La presión coloidosmótica del plasma de una persona sana es de 28 mmHg y la presión capilar normal debe subir desde su valor normal de 7 mmHg hasta más de 28 mmHg para que aparezca el edema pulmonar, con lo que el margen *agudo* de seguridad que protege del edema pulmonar se aproxima a 21 mmHg.

El crecimiento del sistema linfático proporciona un factor crónico de seguridad frente al edema pulmonar

Los vasos linfáticos se pueden expandir mucho y proliferar durante semanas o meses, multiplicando la salida del líquido y las proteínas del espacio intersticial hasta 10 veces. En algunos pacientes con estenosis mitral crónica se han registrado presiones capilares pulmonares de 40 a 45 mmHg sin que apareciera ningún edema pulmonar importante. La alta presión sería mortal para una persona que no pudiera adaptarse a ella.

El edema pulmonar puede causar la muerte rápidamente, en cuestión de minutos u horas

Cuando la presión capilar pulmonar aumenta, aunque sea ligeramente, por encima del margen de seguridad, puede producirse un edema pulmonar mortal en cuestión de minutos u horas. En una insuficiencia cardíaca izquierda aguda, en la que la presión capilar pulmonar puede elevarse hasta 40-50 mmHg, la muerte suele producirse en 30 min desde que comienza el edema pulmonar agudo.

Líquido en la cavidad pleural (p. 509)

Los pulmones se aproximan y se alejan de la cavidad pleural según se expanden y se contraen durante la respiración normal

Una pequeña cantidad de líquido intersticial se desplaza continuamente hacia el espacio pleural a través de las membranas pleurales. Este líquido contiene proteínas que otorgan al líquido pleural un carácter mucoso y facilitan el desplazamiento de los pulmones. La cantidad total de líquido en las cavidades pleurales es de unos mililitros. El espacio pleural, es decir, el comprendido entre las pleuras parietal y visceral, se denomina *espacio virtual* porque normalmente es tan estrecho que no es un espacio físico evidente.

Derrame pleural: acumulación de grandes cantidades de líquido libre en el espacio pleural

Las posibles causas del derrame son los siguientes mecanismos:

- *Obstrucción del drenaje linfático* de la cavidad pleural con acumulación de un exceso de líquido.
- *Insuficiencia cardíaca* que genera presiones periféricas y capilares pulmonares excesivas, produciendo una exagerada trasudación de líquido hacia la cavidad pleural.
- *Disminución de la presión coloidosmótica del plasma* que permite la excesiva trasudación de líquido desde los capilares.
- *Aumento de la permeabilidad capilar* debida a infecciones u otros procesos inflamatorios de la pleura que promueven una salida rápida de proteínas plasmáticas y líquido hacia la cavidad pleural.

Capítulo 40: Principios físicos del intercambio gaseoso; difusión de oxígeno y dióxido de carbono a través de la membrana respiratoria

El oxígeno (O_2) difunde desde los alvéolos hasta la sangre pulmonar, y el dióxido de carbono (CO_2) lo hace en sentido contrario. La velocidad de difusión de los gases respiratorios es un problema complejo que exige un conocimiento de la física de la difusión y del intercambio gaseoso.

Física de la difusión gaseosa y presiones parciales de gases (p. 511)

Los gases respiratorios difunden desde las áreas de alta presión parcial hasta las áreas de baja presión parcial

La velocidad de difusión de los gases respiratorios (O_2, nitrógeno y CO_2) es directamente proporcional a la presión que genera cada gas por separado, que se conoce como *presión parcial* del gas. La presión parcial sirve para expresar la concentración de un gas porque es la presión que hace que el gas se desplace por difusión de una parte del cuerpo a otra. Las presiones parciales del O_2, el CO_2 y el nitrógeno se denominan, respectivamente, P_{O_2}, P_{CO_2} y P_{N_2}.

La presión parcial de un gas se calcula multiplicando su concentración fraccionada por la presión total ejercida por todos los gases

El aire se compone de un 79% de nitrógeno y de un 21% de O_2. La presión total a nivel del mar (presión atmosférica) es de 760 mmHg por término medio; el 79% de 760 mmHg se debe al nitrógeno (aprox. 600 mmHg) y el 21% al O_2 (aprox. 160 mmHg). La P_{N_2} en la mezcla es de 600 mmHg, y la de la P_{O_2}, de 160 mmHg; la presión total es de 760 mmHg, la suma de las presiones parciales individuales.

La presión parcial de un gas disuelto está determinada por su coeficiente de solubilidad y su concentración

Ciertas moléculas, en particular el CO_2, son atraídas física o químicamente hacia las moléculas de agua, lo que permite la disolución de muchas de ellas sin que se genere una presión excesiva en la disolución. La relación entre la concentración del gas y su

solubilidad, a la hora de establecer la presión parcial, se expresa por la ley de Henry:

$$\text{Presión parcial} = \frac{\text{concentración del gas disuelto}}{\text{coeficiente de solubilidad}}$$

La presión de vapor del agua a la temperatura corporal es de 47 mmHg

Cuando el aire entra en las vías aéreas, el agua se evapora de la superficie y humidifica el aire. La presión que ejercen las moléculas de agua para salir de las superficies es la presión de vapor del agua, que alcanza 47 mmHg a la temperatura corporal. Una vez que se humidifica totalmente la mezcla gaseosa, la presión parcial del vapor de agua en la mezcla gaseosa también es de 47 mmHg. Esta presión parcial se denomina P_{H_2O}.

Composición del aire alveolar y su relación con el aire atmosférico (p. 513)

Las composiciones del aire alveolar y del aire atmosférico son diferentes

Las diferencias se ilustran en la **tabla 40-1** y se explican del modo siguiente:

1. El aire alveolar solo es sustituido parcialmente por el de la atmósfera con cada respiración.
2. El O_2 es absorbido constantemente a partir del aire alveolar.
3. El CO_2 difunde constantemente desde la sangre pulmonar a los alvéolos.
4. El aire atmosférico seco es humidificado antes de alcanzar los alvéolos.

Tabla 40-1 Presiones parciales de los gases respiratorios al entrar y salir de los pulmones (al nivel del mar)

Gas	Aire atmosférico, mmHg (%)	Aire humidificado, mmHg (%)	Aire alveolar, mmHg (%)	Aire espirado, mmHg (%)
N_2	597,0 (78,62)	563,4 (74,09)	569,0 (74,9)	566,0 (74,5)
O_2	159,0 (20,84)	149,3 (19,67)	104,0 (13,6)	120,0 (15,7)
CO_2	0,3 (0,04)	0,3 (0,04)	40,0 (5,3)	27,0 (3,6)
H_2O	3,7 (0,50)	47,0 (6,20)	47,0 (6,20)	47,0 (6,20)
Total	760,0 (100)	760,0 (100)	760,0 (100)	760,0 (100)

El vapor de agua diluye los demás gases del aire inspirado

La **tabla 40-1** muestra que el aire atmosférico se compone sobre todo de nitrógeno y O_2 y que casi no contiene CO_2 ni vapor de agua. El aire atmosférico se humidifica totalmente a su paso por las vías aéreas. A una temperatura corporal normal, la presión de vapor del agua (47 mmHg) diluye los demás gases en el aire inspirado. La P_{O_2} desciende desde 159,0 mmHg en el aire atmosférico hasta 149,3 mmHg en el aire humidificado, y la P_{N_2} desde 597,0 mmHg hasta 563,4 mmHg (v. **tabla 40-1**).

La lenta sustitución del aire alveolar por aire atmosférico ayuda a estabilizar el control respiratorio

La cantidad de aire alveolar sustituida por el nuevo aire atmosférico con cada respiración solo llega aproximadamente a una séptima parte del total. Se precisan muchas respiraciones para que el aire alveolar se renueve por completo. Esta lenta renovación del aire alveolar impide que se produzcan cambios bruscos en las concentraciones de gases sanguíneos.

La concentración de O_2 en los alvéolos está regulada por las velocidades de entrada de O_2 en los pulmones y la absorción de O_2 en la sangre

Cuanto más rápidamente sea absorbido el O_2 por los capilares pulmonares, menor es su concentración en los alvéolos. En cambio, cuanto más rápidamente se respira O_2 nuevo de la atmósfera, mayor es su concentración alveolar.

El aire espirado es una combinación del aire del espacio muerto y del aire alveolar

Cuando se espira el aire de los pulmones, la primera porción (el aire del espacio muerto) suele ser aire humidificado (v. **tabla 40-1**). Luego, se va mezclando cada vez más aire con el aire del espacio

muerto hasta que este último desaparece del todo y, al final de la espiración, solo se exhala aire alveolar. En la **tabla 40-1** se muestran las concentraciones y presiones parciales de los gases en el aire espirado normal.

Difusión de gases a través de la membrana respiratoria (p. 515)

Una unidad respiratoria consta de un bronquíolo respiratorio, conductos alveolares, atrios y alvéolos

Los dos pulmones disponen de casi 300 millones de unidades respiratorias. Las paredes alveolares son sumamente delgadas y albergan en su interior una red casi sólida de capilares interconectados; el flujo de la sangre por la pared alveolar se ha descrito como una «lámina» de sangre. El intercambio gaseoso tiene lugar en las membranas de todas las porciones terminales de los pulmones y no solo en los alvéolos. Dichas membranas se agrupan bajo el nombre de *membrana respiratoria* o *membrana pulmonar*.

La membrana respiratoria está compuesta de varias capas

El intercambio del O_2 y del CO_2 entre la sangre y el aire alveolar exige la difusión a través de las siguientes capas de la membrana respiratoria (fig. 40.1):

- Una capa de líquido acuoso que tapiza el alvéolo y contiene surfactante.
- El epitelio alveolar, compuesto por células epiteliales finas.
- Una membrana basal epitelial.
- Un delgado espacio intersticial entre el epitelio alveolar y la membrana endotelial capilar.
- Una membrana basal capilar que se fusiona con la membrana basal epitelial.
- La membrana endotelial capilar.

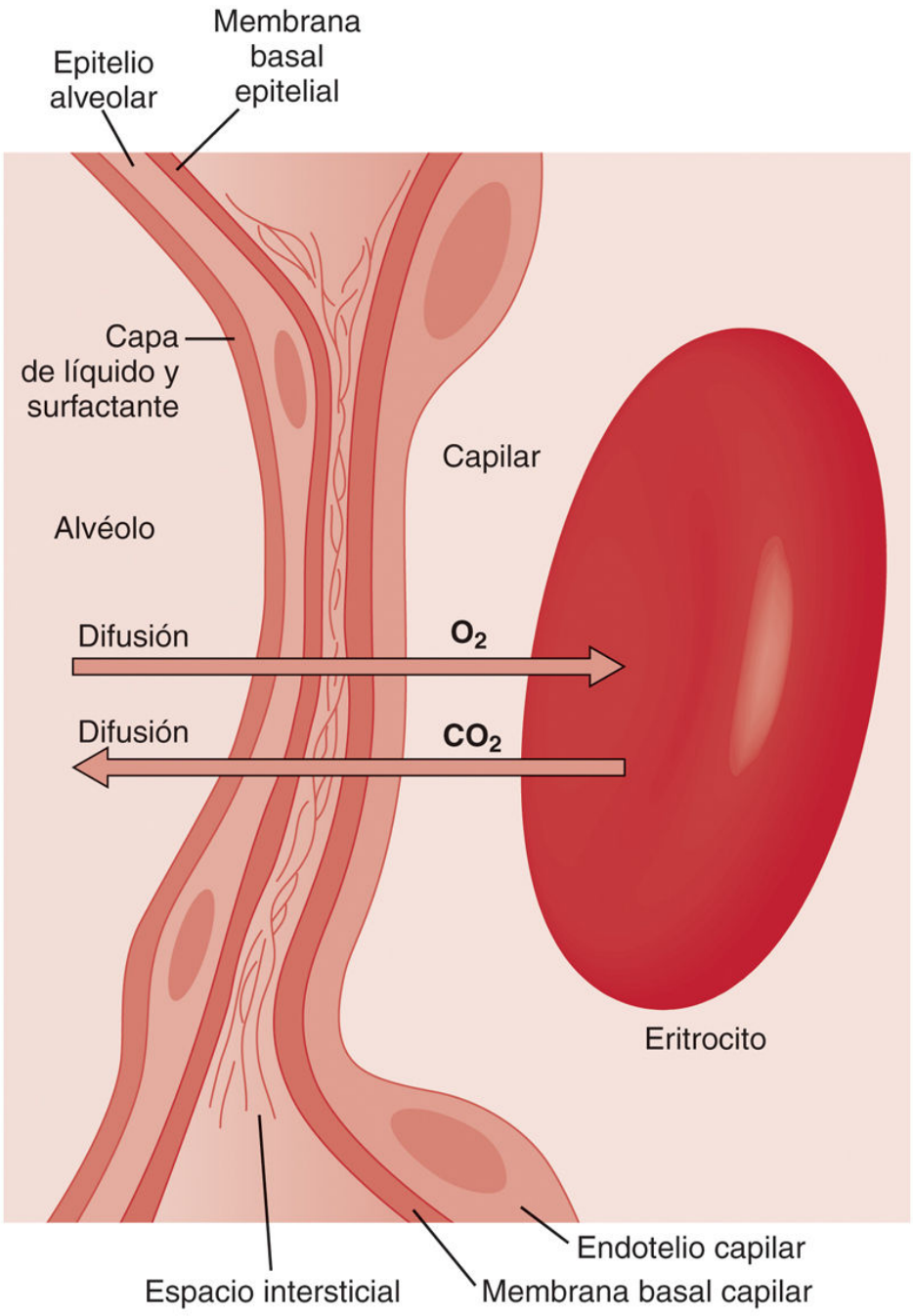


FIGURA 40-1 Ultraestructura de la membrana respiratoria alveolar, mostrada en sección transversal.

La membrana respiratoria se optimiza para el intercambio gaseoso

- *Grosor de la membrana.* A pesar del elevado número de capas, el grosor total de la membrana respiratoria alcanza por término medio solamente 0,6 μm.
- *Superficie de la membrana.* La superficie total de la membrana respiratoria en un adulto sano medio es grande, de unos 70 m^2.
- *Volumen sanguíneo capilar.* El volumen sanguíneo capilar oscila entre 60 y 140 ml.
- *Diámetro capilar.* El diámetro medio de los capilares pulmonares es de unos 5 μm; la membrana eritrocítica suele tocar la pared capilar.

Varios factores determinan la velocidad de difusión del gas por la membrana respiratoria

Los siguientes factores determinan la rapidez con que un gas pasa a través de la membrana respiratoria:

- *Grosor de la membrana respiratoria.* La velocidad de difusión a través de la membrana es inversamente proporcional a su grosor. La presencia de líquido edematoso en el espacio intersticial y en los alvéolos reduce la velocidad de difusión porque los gases respiratorios no solo atraviesan la membrana, sino también estas capas adicionales de líquido. La fibrosis pulmonar puede incrementar el grosor de algunas porciones de la membrana respiratoria.
- *Superficie de la membrana respiratoria.* En presencia de enfisema, muchos alvéolos se fusionan y las paredes alveolares desaparecen, lo que reduce la superficie total hasta cinco veces.
- *Coeficiente de difusión.* El coeficiente de difusión para la transferencia de cada gas en la membrana respiratoria depende de su solubilidad en la membrana y, de manera inversa, de la raíz cuadrada de su peso molecular.
- *Diferencia de presiones a través de la membrana respiratoria.* La diferencia entre las presiones parciales del gas en los

alvéolos y en la sangre de los capilares es directamente proporcional a la velocidad de transferencia de dicho gas a través de la membrana en uno y otro sentido.

Capacidad de difusión de la membrana respiratoria (p. 517)

La capacidad de difusión para el CO_2 es 20 veces mayor que para el O_2

La capacidad de la membrana respiratoria para intercambiar un gas entre los alvéolos y la sangre pulmonar se puede expresar en términos cuantitativos a través de la capacidad de difusión, que se define como el volumen de gas que difunde por la membrana en cada minuto para una diferencia de presiones parciales de 1 mmHg. Todos los factores comentados que modifican la difusión por la membrana respiratoria influyen en la capacidad de difusión. La capacidad de difusión pulmonar del O_2 en una persona en reposo se aproxima a 21 ml/min por mmHg. La capacidad de difusión del CO_2 es casi 20 veces mayor, es decir, 440 ml/min por mmHg.

La capacidad de difusión del O_2 aumenta durante el ejercicio

Durante el ejercicio, la oxigenación de la sangre aumenta no solo por la mayor ventilación alveolar, sino también por la mayor capacidad de la membrana respiratoria para transferir el O_2 a la sangre. Durante un ejercicio agotador, la capacidad de difusión del O_2 puede aumentar hasta 65 ml/min/mmHg, que es el triple de la capacidad de difusión en reposo. Dicho aumento se debe a lo siguiente:

- *Incremento de la superficie.* La apertura de los capilares pulmonares cerrados y la dilatación de los capilares abiertos incrementan el área de difusión del O_2.

- *Cociente ventilación-perfusión* ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) *mejorado.*

El ejercicio mejora el acoplamiento entre la ventilación de los alvéolos y la perfusión sanguínea de los capilares alveolares.

Efecto del cociente de ventilación-perfusión sobre la concentración de gas alveolar (p. 518)

Incluso normalmente, y en especial en muchas enfermedades pulmonares, algunas zonas pulmonares se encuentran bien ventiladas, pero apenas reciben flujo sanguíneo, mientras que otras zonas cuentan con una perfusión suficiente y poca o ninguna ventilación. El intercambio gaseoso a través de la membrana respiratoria se reduce en gran medida en cualquiera de estas situaciones. Existe un útil concepto cuantitativo que ayuda a entender el intercambio de gases respiratorio cuando se produce un desequilibrio entre la ventilación y el flujo sanguíneo alveolares; este concepto se denomina *cociente ventilación-perfusión* $\dot{V}_A/\dot{Q}$.

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ es el cociente entre la ventilación alveolar y el flujo sanguíneo pulmonar

Cuando la $\dot{V}_A$ (ventilación alveolar) es normal en un determinado alvéolo y $\dot{Q}$ (flujo sanguíneo) también, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ también se considera normal.

- *Cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es igual a cero,* no hay ventilación alveolar, por lo que el aire alveolar se equilibra con la concentración sanguínea de O_2 y CO_2. Como la sangre que perfunde los capilares es venosa, los gases de la sangre son los que se equilibran con los alveolares. Así, cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *es igual a cero,* la P_{O_2} alveolar alcanza 40 mmHg y la P_{CO_2} 45 mmHg.
- *Cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es igual a infinito,* no hay flujo sanguíneo capilar que pueda transportar el O_2 o llevar el CO_2 a los alvéolos. El aire alveolar se iguala entonces con el aire inspirado y humidificado, que posee una P_{O_2} de 149 mmHg y una P_{CO_2} de 0 mmHg.

- *Cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es normal*, existe una ventilación alveolar normal y un flujo sanguíneo alveolocapilar normal, lo que facilita un intercambio casi óptimo del O_2 y del CO_2. La P_{O_2} alveolar normal se sitúa en torno a 104 mmHg y la P_{CO_2} alveolar en unos 40 mmHg.

Concepto de «cortocircuito fisiológico» (cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es menor de lo normal) (p. 519)

Cuanto mayor es el cortocircuito fisiológico, mayor resulta la cantidad de sangre que no se oxigena a su paso por los pulmones

Siempre que $\dot{V}_A/\dot{Q}$ desciende por debajo del valor normal, una fracción de la sangre venosa atraviesa los capilares pulmonares sin oxigenarse. Esta fracción corresponde a la *sangre derivada.* Una parte adicional de la sangre fluye por los vasos bronquiales y no a través de los capilares alveolares (en condiciones normales, alrededor del 2% del gasto cardíaco); dicha sangre es derivada y no está oxigenada. El flujo sanguíneo total por minuto de la sangre derivada se conoce como *cortocircuito fisiológico.*

Concepto de «espacio muerto fisiológico» (cuando $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es mayor de lo normal) (p. 519)

Cuando el espacio muerto fisiológico es grande se desperdicia mucho trabajo ventilatorio porque parte del aire ventilado jamás alcanza la sangre

Cuando la ventilación alveolar es normal pero el flujo sanguíneo alveolar es bajo, el O_2 disponible en los alvéolos es mucho mayor del que se puede transportar por la sangre; se dice que la ventilación de estos alvéolos no perfundidos se desperdicia, ya que el O_2 no se difunde en la sangre. La ventilación de las áreas del espacio muerto

anatómico de las vías aéreas también se desperdicia. La suma de estos dos tipos de ventilación desperdiciada se denomina *espacio muerto fisiológico*.

Anomalías del cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ (p. 519)

El cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es alto en el vértice pulmonar y baja en la base

El flujo sanguíneo y la ventilación aumentan desde el vértice hasta la base del pulmón, pero el flujo sanguíneo lo hace de forma más progresiva. Por eso, el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ es mayor en el vértice que en la base. En ambos extremos, los desequilibrios entre la ventilación y la perfusión reducen la eficacia para el intercambio de gases en los pulmones. Sin embargo, durante el ejercicio, el flujo sanguíneo de la parte superior de los pulmones aumenta de manera importante, con lo que se reduce mucho el espacio muerto fisiológico y la eficacia del intercambio gaseoso roza su nivel máximo. Las diferencias entre la ventilación y la perfusión del vértice y de las bases del pulmón erecto y su efecto sobre la P_{O_2} y la P_{CO_2} regionales se resumen en la **tabla 40-2**.

Tabla 40-2 Características en el vértice y en la base del pulmón

	Vértice del pulmón	Base del pulmón
Ventilación	Baja	Alta
Perfusión (flujo sanguíneo)	Más baja	Más alta
Cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$	Máximo	Mínimo
P_{O_2} alveolar local	Máxima	Mínima
P_{CO_2} alveolar local	Mínima	Máxima

El cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ puede aumentar o disminuir en presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La mayoría de los fumadores crónicos sufren obstrucción bronquial, que puede causar un atrapamiento del aire alveolar con el consiguiente enfisema. A su vez, el enfisema destruye muchas paredes alveolares. Así, los fumadores presentan dos alteraciones que determinan un cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$ anómalo:

- $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *bajo.* Como se obstruyen muchos de los bronquíolos pequeños, los alvéolos situados más allá de la obstrucción se quedan sin ventilar.
- $\dot{V}_A/\dot{Q}$ *alto.* En las áreas con destrucción de las paredes alveolares que conservan aún la ventilación, esta se desperdicia por la insuficiencia del flujo sanguíneo.

Capítulo 41: Transporte de oxígeno y dióxido de carbono en la sangre y los líquidos tisulares

El oxígeno (O_2) se transporta, principalmente combinado con la hemoglobina, hasta los capilares de los tejidos periféricos, donde difunde a las células de los tejidos. En las células de los tejidos, el O_2 reacciona con diversos nutrientes para producir grandes cantidades de dióxido de carbono (CO_2). Este penetra después en los capilares tisulares y es devuelto a los pulmones. En este capítulo se describen los principios fisicoquímicos del transporte de O_2 y CO_2 en la sangre y en los líquidos corporales.

Difusión de O_2 de los alvéolos a la sangre capilar pulmonar (p. 521)

La presión parcial de O_2 de la sangre pulmonar aumenta hasta igualarse con la del aire alveolar en el primer tercio del capilar pulmonar

La presión parcial de O_2 (P_{O_2}) del alvéolo promedia 104 mmHg, mientras que solo alcanza 40 mmHg en la sangre venosa que entra en el capilar. Así, la diferencia inicial en la presión parcial por la cual el O_2 difunde hacia el capilar pulmonar representa 104 – 40 mmHg, es decir 64 mmHg. La P_{O_2} aumenta hasta igualar la del aire alveolar en el momento en que la sangre ha recorrido un tercio de la longitud del capilar, alcanzando prácticamente los 104 mmHg.

La sangre del capilar pulmonar se satura de O_2 casi totalmente, incluso durante el ejercicio intenso

La utilización de oxígeno durante el ejercicio intenso puede multiplicarse por 20. El aumento del gasto cardíaco reduce el tiempo de residencia de la sangre de los capilares pulmonares hasta menos de la mitad. Sin embargo, la sangre sigue estando casi totalmente saturada de O_2 al salir de los capilares pulmonares, por los siguientes motivos:

- *Incremento en la capacidad de difusión.* Como se comentó en el capítulo 40, la capacidad de difusión del O_2 casi se triplica durante el ejercicio debido a la mayor superficie capilar y a la mejora de la relación ventilación-perfusión en la parte superior de los pulmones.
- *Factor de seguridad del tiempo de tránsito.* Como la sangre se satura casi por completo de O_2 durante su tránsito por el primer tercio del lecho capilar pulmonar, así, la saturación

completa sigue estando garantizada, incluso cuando ocurren grandes aumentos del gasto cardíaco.

El «cortocircuito» venoso bronquial reduce la P_{O_2} sanguínea desde un valor capilar pulmonar de 104 mmHg hasta un valor arterial de unos 95 mmHg

Aproximadamente el 2% de la sangre que entra en la aurícula izquierda pasa directamente desde la aorta a través de la circulación bronquial. Este flujo sanguíneo supone un «cortocircuito» porque elude las zonas de intercambio gaseoso, y el valor de la P_{O_2} es el típico de la sangre venosa, es decir, unos 40 mmHg. Esta sangre se mezcla luego con la sangre oxigenada de los pulmones, que se conoce como *mezcla venosa de la sangre.*

La P_{O_2} tisular se determina por la velocidad de transporte del O_2 a los tejidos y la tasa de utilización del O_2 por estos

La P_{O_2} en las porciones iniciales de los capilares periféricos es de 95 mmHg, y la P_{O_2} del líquido intersticial que rodea las células tisulares promedia 40 mmHg. Esta diferencia de presión explica la rápida difusión del O_2 desde la sangre hacia los tejidos, así como el valor aproximado de 40 mmHg de la P_{O_2} de la sangre que abandona los capilares tisulares. Hay dos grandes factores que modifican la P_{O_2} tisular:

- *Velocidad del flujo sanguíneo y suministro de O_2 a los tejidos.* Si aumenta el flujo sanguíneo de un determinado tejido, se transportan cantidades mayores de O_2 a dicho tejido en un período dado y la P_{O_2} tisular aumenta en correspondencia.
- *Metabolismo tisular.* Si las células utilizan más O_2 de lo habitual para su metabolismo, la P_{O_2} del líquido intersticial tiende a disminuir.

El dióxido de carbono difunde desde las células de los tejidos a la sangre

Una enorme diferencia entre la difusión del CO_2 y la del O_2 es que el primero difunde unas 20 veces más deprisa que el segundo para una diferencia dada en las presiones parciales.

Transporte de O_2 en la sangre arterial (p. 522)

Aproximadamente el 97% del O_2 es transportado a los tejidos en combinación química con la hemoglobina

El 3% restante es suministrado a los tejidos disuelto en el agua del plasma y de las células. La hemoglobina se asocia con grandes cantidades de O_2 cuando la P_{O_2} es alta y luego libera el O_2 cuando el nivel de la P_{O_2} es bajo. La hemoglobina capta grandes cantidades de O_2 cuando la sangre pasa por los pulmones. Cuando pasa por los capilares tisulares, donde la P_{O_2} cae hasta cerca de 40 mmHg, la hemoglobina libera enormes cantidades de O_2. El O_2 libre difunde luego a las células tisulares.

La curva de disociación de la oxihemoglobina revela el porcentaje de saturación de la hemoglobina, en función de la P_{O_2}

La curva de disociación del oxígeno frente a la hemoglobina mostrada en la **figura 41-1** revela un incremento progresivo del porcentaje de hemoglobina que se une al O_2 a medida que se eleva la P_{O_2} de la sangre, lo que se conoce como *saturación porcentual de la hemoglobina.* Fíjese en las siguientes características de la curva:

- *Cuando la P_{O_2} es de 95 mmHg (sangre arterial),* la hemoglobina está saturada de O_2 casi en un 97% y el contenido de O_2 se acerca a 19,4 ml/dl de sangre; un promedio de cuatro moléculas de O_2 están unidas a una molécula de hemoglobina.
- *Cuando la P_{O_2} es de 40 mmHg (sangre venosa mixta),* la hemoglobina se satura de O_2 en un 75% y el contenido de O_2

se aproxima a 14,4 ml por 100 ml de sangre; un promedio de tres moléculas de O_2 están unidas a una molécula de hemoglobina.

- *Cuando la P_{O_2} es de 25 mmHg (sangre venosa mixta durante el ejercicio moderado),* la hemoglobina se satura de O_2 en un 50% y el contenido de este alcanza los 10 ml por 100 ml de sangre; en promedio, dos moléculas de oxígeno están unidas a una molécula de hemoglobina.

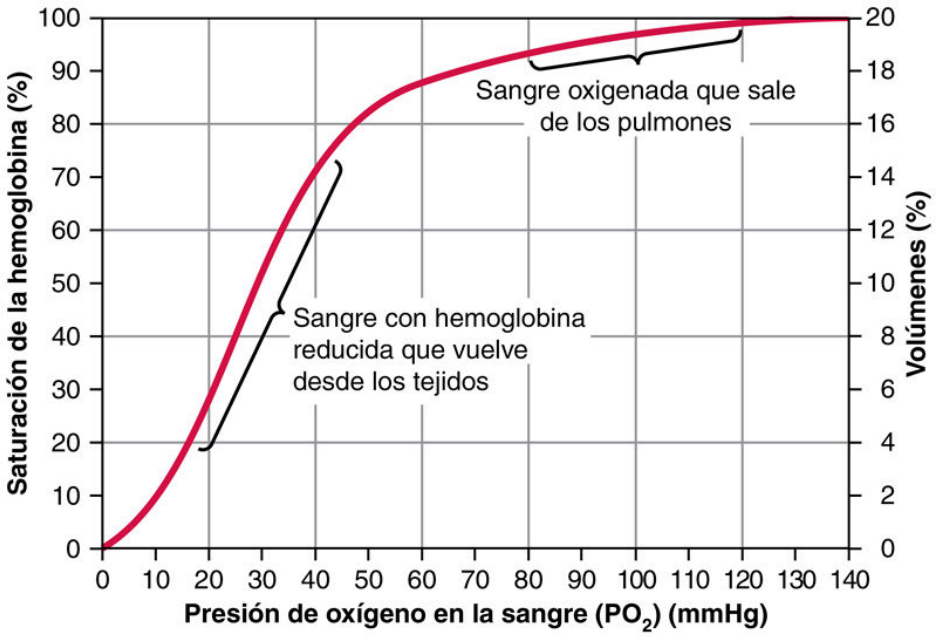


FIGURA 41-1 Curva de disociación de la oxihemoglobina.

La forma sigmoidea de la curva de disociación de la oxihemoglobina se explica por la mayor afinidad del O_2 por la hemoglobina a medida que se van uniendo nuevas moléculas de O_2

Cada molécula de hemoglobina puede unir cuatro moléculas de O_2. Después de unir una molécula de oxígeno aumenta la afinidad de la hemoglobina por la segunda molécula, y así sucesivamente. Recuerde que la afinidad del O_2 aumenta en los pulmones, donde el

valor de la P_{O_2} se aproxima a 95 mmHg (porción plana de la curva), y se reduce en los tejidos periféricos, donde la P_{O_2} ronda los 40 mmHg (porción abrupta de la curva; v. **fig. 41-1**).

La cantidad máxima de O_2 transportada por la hemoglobina es de unos 20 ml de O_2 por 100 ml de sangre

Cada 100 ml de sangre de una persona sana contienen normalmente cerca de 15 g de hemoglobina y cada gramo de hemoglobina puede unirse a 1,34 ml de O_2 si aquella está saturada al 100% (15 × 1,34 = 20 ml de O_2 por 100 ml de sangre). Sin embargo, la cantidad total de O_2 unida a la hemoglobina en la sangre arterial normal se aproxima al 97%, por lo que cada 100 ml de sangre transporta unos 19,4 ml de O_2. La hemoglobina de la sangre venosa que sale de los tejidos periféricos está saturada en un 75% de O_2, por lo que la cantidad de O_2 transportada por la hemoglobina en la sangre venosa se acerca a 14,4 ml por 100 ml de sangre. En consecuencia, normalmente se transportan unos 5 ml de O_2 en cada 100 ml de sangre para su uso por los tejidos.

La hemoglobina mantiene constante la P_{O_2} en los tejidos

Aunque la hemoglobina sea necesaria para transportar el O_2 a los tejidos, cumple otra función esencial para la vida como sistema *amortiguador del oxígeno tisular*.

En condiciones basales, los tejidos requieren aproximadamente 5 ml de O_2 por cada 100 ml de sangre. Para que se liberen 5 ml de O_2, la P_{O_2} sanguínea ha de caer hasta 40 mmHg. Normalmente, la P_{O_2} tisular no se eleva por encima de 40 mmHg porque el O_2 que necesitan los tejidos para esa presión no se desprende de la hemoglobina; por tanto, la hemoglobina regula la P_{O_2} de los tejidos en un límite superior aproximado de 40 mmHg.

Durante el ejercicio intenso, la utilización de O_2 puede multiplicarse incluso por 20. Esta mayor utilización puede conseguirse con un

ligero descenso adicional de la P_{O_2} tisular –hasta un valor de 15 a 25 mmHg– debido a la pendiente abrupta de la curva de disociación y al incremento del flujo sanguíneo tisular motivado por la P_{O_2} reducida (es decir, un pequeño descenso de la P_{O_2} hace que se liberen grandes cantidades de O_2).

La curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza a la derecha en aquellos tejidos con actividad metabólica en los que aumentan la temperatura, la P_{CO_2} y la concentración de iones hidrógeno

La curva de disociación de la oxihemoglobina mostrada (v. **fig. 41-1**) hace referencia a sangre normal. La curva se desplaza a la derecha cuando se reduce la afinidad por el O_2, lo que facilita la liberación de este desde la hemoglobina. Observe que, para un determinado valor de la P_{O_2}, la saturación porcentual de O_2 es baja si la curva se desplaza a la derecha. La curva de disociación de la oxihemoglobina también se desplaza a la derecha para adaptarse a la hipoxemia crónica que acompaña a la residencia en grandes alturas. La hipoxemia crónica incrementa la síntesis de 2,3-difosfoglicerato, un factor que se une a la hemoglobina reduciendo su afinidad por el O_2.

El monóxido de carbono interfiere en el transporte de O_2 porque su afinidad por la hemoglobina es casi 250 veces mayor

El monóxido de carbono (CO) se une a la hemoglobina en el mismo lugar que el O_2 y, en consecuencia, puede desplazar a este de la hemoglobina. Como su afinidad es 250 veces mayor que la del oxígeno, basta con cantidades relativamente pequeñas de CO para ligar una parte grande de los sitios de unión de la hemoglobina y dejarla inaccesible para el transporte del O_2. A los pacientes con una intoxicación grave por CO se les alivia administrando O_2 puro, puesto que el O_2, aplicado con altas presiones alveolares, desplaza al

CO de su unión con la hemoglobina con más eficacia que el O_2 con una presión alveolar baja.

Transporte del dióxido de carbono en la sangre (p. 528)

En condiciones de reposo, cada 100 ml de sangre transportan alrededor de 4 ml de CO_2 desde los tejidos a los pulmones

Alrededor del 70% del CO_2 es transportado en forma de iones HCO_3^-, el 23% combinado con la hemoglobina y las proteínas del plasma y el 7% disuelto en la sangre.

- *Transporte en forma de iones HCO_3^- (70%).* El CO_2 disuelto reacciona con el agua del interior de los eritrocitos para formar ácido carbónico. Esta reacción la cataliza una enzima llamada *anhidrasa carbónica.* Casi todo el ácido carbónico se disocia de inmediato en iones HCO_3^- y H^+; estos últimos se combinan, a su vez, con la hemoglobina. La mayor parte de los iones HCO_3^- difunden desde los eritrocitos hacia el plasma, mientras que los iones cloruro difunden hacia los eritrocitos para mantener la neutralidad eléctrica. Este fenómeno se denomina *desplazamiento de cloruro.*
- *Transporte en combinación con la hemoglobina y las proteínas del plasma (23%).* El dióxido de carbono reacciona directamente con los radicales amínicos de las moléculas de hemoglobina y de las proteínas plasmáticas para formar el compuesto carbaminohemoglobina ($HbCO_2$). Esta combinación de CO_2 con hemoglobina constituye una reacción reversible que se produce con un puente laxo, por lo que el dióxido de carbono se libera fácilmente hacia los alvéolos, donde la presión parcial del CO_2 (P_{CO_2}) es menor que la de los capilares tisulares.

- *Transporte en estado disuelto (7%).* Solo alrededor de 0,3 ml de CO_2 se transportan disueltos por cada 100 ml de sangre; esta cantidad representa un 7% de todo el CO_2 transportado en la sangre.

Capítulo 42: Regulación de la respiración

La tasa de ventilación alveolar está regulada por el sistema nervioso para mantener la tensión del O_2 (presión parcial de O_2 [P_{O_2}]) y del CO_2 (presión parcial del CO_2 [P_{CO_2}]) en la sangre arterial relativamente constantes bajo condiciones diversas. En este capítulo se describe el funcionamiento de este sistema regulador.

Centro respiratorio (p. 531)

Los centros respiratorios se componen de tres grandes grupos de neuronas situados bilateralmente en el bulbo raquídeo y la protuberancia del tronco del encéfalo.

- *El grupo respiratorio dorsal* genera potenciales de acción inspiratorios en forma de rampa cada vez más abrupta y es responsable del ritmo básico de la respiración. Este grupo está situado en la porción dorsal del bulbo y recibe aferencias de los quimiorreceptores periféricos y de otros receptores a través de los nervios vago y glosofaríngeo.
- *El centro neumotáxico,* ubicado dorsalmente en la parte superior de la protuberancia, ayuda a regular la frecuencia y el patrón de la respiración. Transmite señales inhibidoras al grupo respiratorio dorsal, gobernando así la fase de llenado del ciclo respiratorio. Al limitar la inspiración, tiene un efecto secundario de incremento de la frecuencia respiratoria.
- *El grupo respiratorio ventral,* localizado en la parte ventrolateral del bulbo, puede producir espiración o inspiración, dependiendo de las neuronas que se estimulen. Se mantiene inactivo durante la respiración tranquila normal, pero contribuye a estimular los músculos espiratorios abdominales cuando se requiere una respiración más intensa.

El reflejo de Hering-Breuer impide la hiperinsuflación pulmonar

El reflejo de Hering-Breuer es desencadenado por receptores de estiramiento nerviosos situados en las paredes de los bronquios y bronquíolos. Cuando los pulmones se inflan en exceso, estos receptores envían señales a través de los nervios vagos al grupo

respiratorio dorsal, que «desconecta» la rampa inspiratoria y detiene la inspiración. Este mecanismo se conoce como *reflejo de insuflación de Hering-Breuer*.

Control químico de la respiración (p. 533)

El objetivo final de la respiración es mantener concentraciones adecuadas de O_2, CO_2 y H^+ en los tejidos

El exceso de CO_2 o de H^+ estimula sobre todo el propio centro respiratorio y acentúa la fuerza de las señales inspiratorias y espiratorias transmitidas a los músculos de la respiración. En cambio, el oxígeno actúa principalmente sobre los quimiorreceptores periféricos de la carótida y de los cuerpos carotídeos y aórticos que, a su vez, transmiten las señales nerviosas correspondientes al centro respiratorio para que regule la respiración.

El incremento de la P_{CO_2} o de la concentración de H^+ estimula una zona quimiosensible del centro respiratorio central

Las neuronas sensitivas de la región quimiosensibles son excitadas de forma particular por los H^+; sin embargo, estos últimos no atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica. Por esta razón, los cambios en la concentración sanguínea de H^+ poseen un efecto inmediato mínimo sobre la estimulación de las neuronas quimiosensibles si se compara con el CO_2. Sin embargo, según se cree, este último estimula estas neuronas por vía secundaria a través de modificaciones en la concentración de H^+. El CO_2 difunde hacia el cerebro y reacciona con el agua para formar ácido carbónico, que, a su vez, se disocia en H^+ y HCO_3^-. Los H^+ ejercen entonces un potente efecto estimulador directo.

El incremento en la P_{CO_2} en la sangre posee un inmediato y poderoso efecto estimulante de la respiración, pero solo un efecto débil a largo plazo

La excitación del centro respiratorio por el CO_2 es máxima en las primeras horas en que se eleva la P_{CO_2} en la sangre, pero desciende gradualmente en los siguientes 1 a 2 días. Este descenso obedece a los siguientes mecanismos:

- Los riñones facilitan el retorno de la concentración de H^+ después de que el dióxido de carbono la haya aumentado. Los riñones aumentan el bicarbonato de la sangre, que se une a los H^+ en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo, disminuyendo su concentración.
- Aún más importante, los iones HCO_3^- difunden por la barrera hematoencefálica y se combinan directamente con H^+ cerca de las neuronas respiratorias.

Función de los quimiorreceptores periféricos para regular los niveles de O_2 arterial durante la hipoxemia (p. 534)

El O_2 no tiene relevancia en la regulación directa del centro respiratorio central

Los cambios en la concentración de O_2 apenas modifican directamente el centro respiratorio ni alteran los impulsos respiratorios pero, si se reducen sustancialmente los niveles de O_2, el organismo dispone de un mecanismo especial para la regulación respiratoria situado en quimiorreceptores periféricos, alejados del centro respiratorio encefálico. Este mecanismo responde cuando la P_{O_2} baja hasta 60-70 mmHg.

El descenso de la P_{O_2} arterial estimula los quimiorreceptores

Los quimiorreceptores periféricos también responden a las variaciones en la P_{CO_2} y en la concentración de H^+, además de en los descensos de P_{O_2}. Los dos siguientes tipos de quimiorreceptores transmiten señales nerviosas al centro respiratorio que facilitan la regulación:

- Los *cuerpos o glomos carotídeos* se ubican en la bifurcación de las carótidas primitivas; sus fibras nerviosas aferentes inervan el área respiratoria dorsal del bulbo raquídeo.
- Los *cuerpos o glomos aórticos* se localizan a lo largo del cayado y sus fibras nerviosas aferentes también inervan el área respiratoria dorsal.

El estímulo de la privación de O_2 suele contrarrestarse por los descensos en la Pco_2 de la sangre y en las concentraciones de H^+

Cuando una persona respira aire con muy poco O_2, la disminución de la P_{O_2} arterial estimula los quimiorreceptores carotídeos y aórticos, que intensifican la respiración. El aumento de la respiración da lugar a una disminución de la P_{CO_2} arterial y de la concentración arterial de H^+. Estos dos cambios reducen notablemente la actividad del centro respiratorio, por lo que el efecto final del incremento respiratorio en respuesta a la baja P_{O_2} se ve contrarrestado en gran parte. El efecto de una P_{O_2} arterial baja sobre la ventilación alveolar es muy superior en otras condiciones, como las que siguen:

- *Enfermedades pulmonares.* En la neumonía, el enfisema y otros trastornos que impiden un intercambio gaseoso adecuado a través de la membrana pulmonar, se absorbe muy poco O_2 hacia la sangre arterial y, al mismo tiempo, la P_{CO_2} y la concentración de H^+ en la sangre arterial se mantienen casi normales o aumentan debido al reducido transporte de CO_2 a través de la membrana.
- *Aclimatación a la falta de O_2.* Cuando los alpinistas escalan una montaña a lo largo de varios días, pueden resistir concentraciones atmosféricas mucho más bajas de O_2. El motivo se debe a que el centro respiratorio pierde casi cuatro quintas partes de su sensibilidad a las variaciones de la P_{CO_2} y de H^+ arteriales, mientras que la disminución del O_2 estimula el sistema respiratorio con un incremento muy superior de la ventilación alveolar.

Regulación de la respiración durante el ejercicio (p. 536)

Durante el ejercicio intenso, la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH arteriales se mantienen prácticamente normales

El ejercicio intenso puede multiplicar hasta 20 veces el consumo de O_2 y la formación de CO_2, pero la ventilación alveolar aumenta, normalmente, casi de forma paralela al incremento metabólico a través de dos mecanismos:

- *Impulsos colaterales.* El encéfalo, al transmitir los impulsos a los músculos que se contraen, emite, al parecer, impulsos nerviosos colaterales al tronco que excitan el centro respiratorio.
- *Movimientos corporales.* Durante el ejercicio, los movimientos de los miembros superiores e inferiores aumentan la ventilación pulmonar, excitando los propioceptores articulares y musculares que, por su parte, transmiten impulsos excitadores al centro respiratorio.

Los factores químicos también pueden desempeñar una función reguladora de la respiración durante el ejercicio

Cuando una persona se ejercita, los factores nerviosos suelen estimular el centro respiratorio lo suficiente como para aportar los requerimientos adicionales de O_2 durante el ejercicio y exhalar el CO_2 adicional. Sin embargo, en ocasiones, las señales nerviosas resultan excesivamente fuertes o, por el contrario, débiles para estimular el centro respiratorio. En estos casos, los factores químicos contribuyen decisivamente al ajuste final de la respiración que se requiere para ayudar a normalizar los gases sanguíneos.

Capítulo 43: Insuficiencia respiratoria: fisiopatología, diagnóstico, oxigenoterapia

Un buen diagnóstico y tratamiento de las enfermedades respiratorias exigen un conocimiento de los principios fisiológicos básicos de la respiración y del intercambio gaseoso. Las enfermedades pulmonares pueden deberse a una ventilación inadecuada y a alteraciones del intercambio gaseoso en los pulmones o a anomalías en el transporte de O_2 desde los pulmones a los tejidos periféricos.

Métodos útiles para estudiar las anomalías respiratorias (p. 541)

Las pruebas esenciales de la función pulmonar son las medidas de la P_{O_2}, la P_{CO_2} y el pH sanguíneos

A menudo es importante medir con rapidez la presión parcial de O_2 (P_{O_2}), la presión parcial del CO_2 (P_{CO_2}) y el pH para ayudar a establecer el tratamiento adecuado en personas que presentan dificultad respiratoria aguda o alteraciones agudas del equilibrio acidobásico.

Determinación del flujo espiratorio máximo (p. 542)

La espiración forzada es una prueba sencilla de la función pulmonar

La **figura 43-1B** ilustra la relación instantánea entre el volumen pulmonar y el flujo del aire espiratorio cuando una persona sana espira con la máxima fuerza posible después de haber inspirado la mayor cantidad de aire de que sea capaz. Por eso, la espiración se inicia con la capacidad pulmonar total y termina con el volumen residual (v. **fig. 43-1B**). La curva central muestra el flujo espiratorio máximo de una persona sana para los diferentes volúmenes pulmonares. Puede apreciarse que el flujo espiratorio alcanza un valor máximo superior a 400 l/min para un volumen pulmonar de 5 l, y luego se reduce progresivamente a medida que desciende el volumen pulmonar. Un rasgo fundamental de la curva es que el flujo espiratorio alcanza un máximo, más allá del cual resulta imposible elevarlo sin un esfuerzo adicional. Por este motivo, se dice que la porción descendente de la curva, que representa el flujo espiratorio máximo, es *independiente del esfuerzo.*

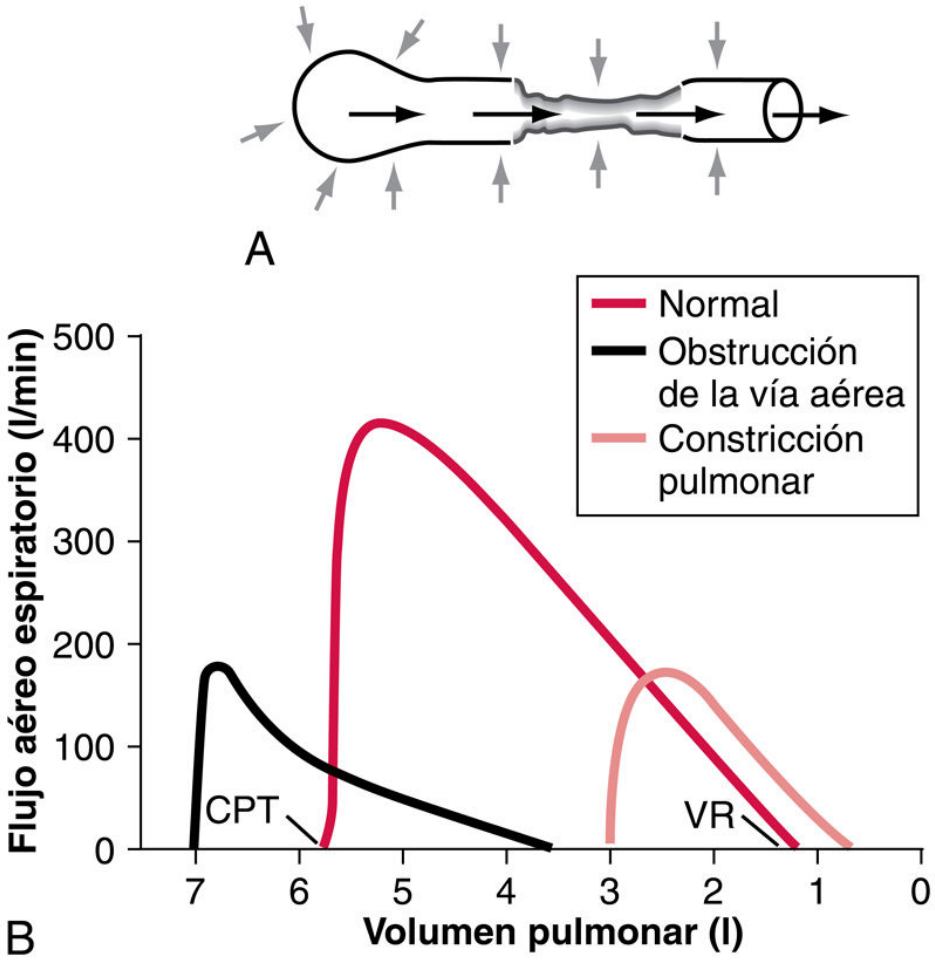


FIGURA 43-1 **A.** Colapso de las vías aéreas durante un esfuerzo espiratorio máximo, un efecto que limita la velocidad del flujo espiratorio. **B.** Efecto de dos alteraciones respiratorias (constricción pulmonar y obstrucción de las vías aéreas) sobre la curva de flujo-volumen espiratorio máximo. *CPT,* capacidad pulmonar total; *VR,* volumen residual.

El flujo espiratorio máximo está limitado por la compresión dinámica de las vías aéreas

La **figura 43-1A** muestra el efecto de la presión aplicada a las paredes externas de los alvéolos y de las vías aéreas causada por la compresión de la caja torácica. Las flechas indican que la presión aplicada sobre la cara externa de los alvéolos y de los bronquíolos es idéntica. Esta presión impulsa el aire de los alvéolos hacia los bronquíolos y tiende a colapsar los bronquíolos, lo que, a su vez, se

opone al desplazamiento del aire al exterior. En cuanto los bronquíolos se quedan casi completamente colapsados, la aplicación de una fuerza espiratoria adicional puede seguir aumentando notablemente la presión alveolar, pero también eleva el grado de colapso bronquiolar y las resistencias en las vías aéreas en una cantidad equivalente, impidiendo de este modo un mayor incremento del flujo. A partir de un grado crítico de fuerza espiratoria se alcanza el flujo espiratorio máximo.

La curva de flujo-volumen espiratorio máximo ayuda a separar las enfermedades pulmonares obstructivas de las restrictivas

La **figura 43-1B** ilustra una curva de flujo máximo-volumen normal y curvas de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva o con enfermedad pulmonar restrictiva (constrictiva).

- *Enfermedad pulmonar restrictiva*. La curva de flujo-volumen en las enfermedades pulmonares restrictivas (p. ej., fibrosis intersticial) se caracteriza por volúmenes pulmonares bajos y flujos espiratorios algo mayores de lo habitual para cada volumen pulmonar, como se muestra en la figura.
- *Enfermedades pulmonares obstructivas.* La curva de flujo-volumen en las enfermedades pulmonares obstructivas (p. ej., bronquitis crónicas, enfisema, asma) se caracteriza por volúmenes pulmonares altos y flujos espiratorios inferiores a los normales; además, a veces presenta una especie de «muesca», como se ilustra en la figura.

Fisiopatología de algunas alteraciones pulmonares concretas (p. 543)

Las enfermedades pulmonares obstructivas se caracterizan por una mayor resistencia al flujo aéreo y altos volúmenes pulmonares

Los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas respiran con más facilidad con volúmenes pulmonares altos, porque así aumenta el calibre de la vía aérea (al incrementar la tracción radial) y se reduce la resistencia al flujo. Los mecanismos de la obstrucción respiratoria son los siguientes:

- *La luz de la vía aérea* puede estar parcialmente obstruida por exceso de secreciones (p. ej., bronquitis crónica), edema o aspiración de alimentos o líquidos.
- *El músculo liso de la pared de la vía aérea* puede estar contraído (p. ej., asma) o engrosado por inflamación y edema (p. ej., asma, bronquitis) o las glándulas mucosas pueden estar hipertrofiadas (p. ej., bronquitis crónica).
- *Fuera de la vía aérea,* la destrucción del parénquima pulmonar reduce la tracción radial y hace que se estrechen las vías (p. ej., enfisema).

Las enfermedades pulmonares restrictivas se caracterizan por volúmenes pulmonares bajos

A los pacientes con estas enfermedades les cuesta menos respirar con volúmenes pulmonares bajos porque no expanden con facilidad los pulmones. La expansión pulmonar se ve restringida por los motivos siguientes:

- Anomalías parenquimatosas pulmonares en las que la fibrosis excesiva incrementa la elasticidad pulmonar (p. ej., fibrosis pulmonar, silicosis, asbestosis, tuberculosis).
- Problemas pleurales (p. ej., neumotórax, derrame pleural).
- Problemas neuromusculares (p. ej., poliomielitis, miastenia grave).

Enfisema pulmonar crónico (p. 543)

El término enfisema pulmonar significa exceso de aire en los pulmones

El enfisema pulmonar crónico implica un complejo proceso obstructivo y destructivo de los pulmones que suele ser consecuencia del tabaquismo inveterado. Los acontecimientos fisiopatológicos que contribuyen a su aparición son los siguientes:

- *Obstrucción de la vía aérea.* Las infecciones crónicas, la mucosidad excesiva y el edema inflamatorio del epitelio bronquiolar se combinan para producir una obstrucción crónica de muchas de las vías aéreas más pequeñas.
- *Destrucción de las paredes alveolares.* La obstrucción de las vías aéreas dificulta sobre todo la espiración, determinando un atrapamiento del aire en los alvéolos, con lo que las paredes alveolares se distienden en exceso. Este exceso de distensión, si se superpone a procesos inflamatorios locales, puede provocar una importante destrucción de las células epiteliales que revisten los alvéolos.

Los efectos fisiológicos del enfisema crónico son muy variados

Estos efectos dependen de la gravedad de la enfermedad y del grado relativo de obstrucción bronquiolar, en comparación con la destrucción del parénquima pulmonar. En general, el enfisema crónico progresa lentamente a lo largo de muchos años. Se acompaña de las siguientes consecuencias:

- *Aumento de la resistencia en la vía aérea,* causado por obstrucción bronquiolar. La espiración cuesta particularmente porque la fuerza de la parte externa de los pulmones comprime los bronquíolos, lo que acentúa todavía más la resistencia.
- *Disminución de la capacidad de difusión,* que obedece a una destrucción importante de las paredes alveolares, lo que reduce la capacidad de los pulmones para oxigenar la sangre y eliminar el CO_2.
- *Anomalía en el cociente ventilación-perfusión ($\dot{V}_A/\dot{Q}$).* Las zonas con una obstrucción bronquiolar presentan un $\dot{V}_A/\dot{Q}$ muy bajo (cortocircuito fisiológico) que da lugar a una mala ventilación, mientras que otras, con destrucción de las paredes alveolares, tienen un $\dot{V}_A/\dot{Q}$ muy alto (espacio muerto fisiológico), lo que puede motivar a su vez un desperdicio de la ventilación.
- *Aumento de la resistencia vascular pulmonar.* La destrucción de las paredes alveolares reduce el número de capilares pulmonares, lo que aumenta la resistencia vascular pulmonar y puede causar hipertensión pulmonar.

Neumonía (p. 544)

La neumonía es un trastorno inflamatorio de los pulmones

Un tipo frecuente de neumonía es la bacteriana, producida casi siempre por neumococos. Los alvéolos infectados se llenan paulatinamente de trasudado de proteínas y células. Al final, grandes zonas de los pulmones, a veces lóbulos enteros o incluso todo el pulmón, se «consolidan», es decir, se llenan de líquido y detritos celulares.

Atelectasia (p. 545)

La atelectasia es el colapso de los alvéolos pulmonares

Las causas habituales de atelectasia son las siguientes:

- *Obstrucción de la vía aérea.* El aire atrapado más allá de la obstrucción bronquial se absorbe, produciendo un colapso alveolar. Si el pulmón no se colapsa, aparece una presión negativa en los alvéolos con la consiguiente acumulación de edema.
- *Ausencia de surfactante.* En la enfermedad de las membranas hialinas (también denominada *síndrome de dificultad respiratoria*) disminuye mucho la cantidad de surfactante segregada por los alvéolos. El resultado es un aumento en la tensión superficial del líquido alveolar que determina un colapso pulmonar o su inundación por líquido.

Asma (p. 546)

El asma es un trastorno pulmonar obstructivo

La causa habitual de asma es la hipersensibilidad de los bronquíolos a sustancias extrañas en la atmósfera. La reacción alérgica provoca: 1) edema localizado en las paredes de los pequeños bronquíolos y secreción de un moco espeso a la luz bronquiolar, y 2) espasmo del músculo liso bronquiolar. En ambos casos, las resistencias aumentan notablemente en la vía aérea.

La persona asmática no suele tener dificultades para inspirar pero sí, y muchas, para espirar

Las mediciones clínicas revelan un descenso considerable de la frecuencia espiratoria máxima en el asma, que ocasiona disnea o «falta de aire». La capacidad residual funcional y el volumen residual del pulmón aumentan durante la crisis asmática por la dificultad para la espiración.

Tuberculosis (p. 546)

En la tuberculosis, los bacilos producen: 1) una invasión de la región infectada por los macrófagos, y 2) tabicación de la lesión por tejido fibroso para formar el *tubérculo.* Este proceso de tabicación ayuda a limitar la transmisión de los bacilos del tubérculo en los pulmones. Sin embargo, en las etapas finales de la tuberculosis aparecen muchas zonas de fibrosis y se reduce la cantidad total de tejido pulmonar funcional.

Hipoxia y oxigenoterapia (p. 546)

La hipoxia tiene múltiples causas

A continuación, se ofrece una clasificación descriptiva de las causas de la hipoxia:

1. Oxigenación inadecuada de sangre en los pulmones normales:
    a. Carencia de O_2 en la atmósfera.
    b. Hipoventilación (p. ej., enfermedades neuromusculares, abuso de narcóticos).
2. Enfermedades pulmonares.
    a. Hipoventilación por aumento de las resistencias en la vía aérea o disminución de distensibilidad pulmonar:
    b. Desequilibrio en el cociente $\dot{V}_A/\dot{Q}$.
    c. Disminución de la difusión a través de la membrana respiratoria.
3. Cortocircuitos venoarteriales (cortocircuitos cardíacos «de derecha a izquierda»).
4. Transporte inadecuado del O_2 de la sangre a los tejidos:
    a. Anemia o hemoglobinas anómalas.
    b. Insuficiencia circulatoria generalizada.
    c. Insuficiencia circulatoria localizada (vasos periféricos, cerebrales, coronarios).
    d. Edema tisular.
5. Capacidad inadecuada de los tejidos para la utilización del O_2:
    a. Intoxicación de las enzimas celulares (cianuro).
    b. Disminución de la capacidad metabólica celular por toxicidad, carencias vitamínicas u otros factores.

Oxigenoterapia en diferentes tipos de hipoxia (p. 547)

La oxigenoterapia es muy efectiva en determinados tipos de hipoxia, pero no en otros

La recapitulación de los principios fisiológicos básicos de los distintos tipos de hipoxia permite saber cuándo la oxigenoterapia puede ser útil y, en tal caso, en qué grado.

- *Hipoxia atmosférica.* La oxigenoterapia corrige la disminución del O_2 en los gases inspirados y proporciona un tratamiento totalmente eficaz.
- *Hipoxia por hipoventilación.* Una persona que respire O_2 al 100% puede mover hasta los alvéolos, con cada respiración normal, una cantidad de O_2 cinco veces mayor. De nuevo, en el caso de hipoxia por hipoventilación, la oxigenoterapia resulta sumamente beneficiosa.
- *Hipoxia por alteraciones en la difusión de la membrana alveolar.* El resultado es, en esencia, el mismo que en la hipoxia por hipoventilación, ya que la oxigenoterapia aumenta la P_{O_2} de los pulmones desde un valor normal de unos 100 mmHg hasta otro tan elevado como 600 mmHg, con lo que se incrementa el gradiente de difusión del O_2.
- *Hipoxia causada por deficiencias en el transporte del O_2.* En la hipoxia secundaria a anemia, las alteraciones en el transporte del O_2 por la hemoglobina, las deficiencias circulatorias o los cortocircuitos fisiológicos, la oxigenoterapia posee menos utilidad puesto que los alvéolos disponen ya de O_2. El problema reside, en cambio, en el transporte deficitario del O_2 a los tejidos. La sangre puede transportar una cantidad adicional de O_2 disuelto si se incrementa el oxígeno alveolar al máximo; esta cantidad adicional de O_2 puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte.

- *Hipoxia causada por una inadecuada utilización tisular del O_2*. En este tipo de hipoxia, el sistema de las enzimas metabólicas tisulares es incapaz de utilizar el O_2 liberado y, por eso, la oxigenoterapia no resulta, en principio, beneficiosa.

Hipercapnia (p. 548)

La hipercapnia significa un exceso de CO_2 en los líquidos corporales

Cuando la P_{CO_2} alveolar aumenta por encima de aproximadamente 60 a 75 mmHg, la persona responde respirando de la manera más rápida y profunda posible, y la disnea se torna grave. En cuanto la P_{CO_2} se eleva hasta un intervalo de 80 a 100 mmHg, la persona entra en un estado letárgico y a veces incluso semicomatoso.

El término cianosis significa color azulado de la piel

La cianosis se debe a la hemoglobina desoxigenada que discurre por los vasos sanguíneos de la piel, en particular los capilares. Esta hemoglobina desoxigenada tiene un color entre azul oscuro y púrpura. En general, la cianosis se manifiesta claramente cuando la sangre arterial contiene más de 5 g de hemoglobina desoxigenada por cada 100 ml de sangre. Las personas anémicas casi nunca sufren cianosis porque no hay suficiente hemoglobina en la sangre arterial para que al menos 5 g se encuentren desoxigenados. En cambio, las personas con un exceso de eritrocitos (policitemia) suelen presentar cianosis, incluso en condiciones por otra parte normales, debido al gran exceso de hemoglobina.

Unidad VIII: Fisiología de la aviación, el espacio y el buceo en profundidad

Capítulo 44: Fisiología de la aviación, las grandes alturas y el espacio

Capítulo 45: Fisiología del buceo en profundidad y otras situaciones hiperbáricas

Capítulo 44: Fisiología de la aviación, las grandes alturas y el espacio

Los avances aeronáuticos obligan a entender cada vez más los efectos de las grandes alturas y las bajas presiones de los gases, así como de otros factores, como las fuerzas de aceleración y la ingravidez, sobre el cuerpo humano. En este capítulo se exponen estos desafíos para la homeostasis corporal.

Efectos de una presión de oxígeno baja sobre el organismo (p. 553)

El descenso de la presión barométrica es la causa fundamental de la hipoxia de las grandes alturas

Como puede observarse en la **tabla 44-1**, conforme aumenta la altura disminuye la presión barométrica y también, de manera proporcional, la presión parcial atmosférica de oxígeno (P_{O_2}). La reducción en la P_{O_2} alveolar también es reducida por el CO_2 y el vapor de agua.

Tabla 44-1 Efectos de la exposición aguda a bajas presiones atmosféricas sobre las concentraciones de gases alveolares y la saturación arterial de oxígeno

Altitud (m)	Presión barométrica (mmHg)	P_{O_2} en el aire (mmHg)	RESPIRANDO AIRE*			RESPIRANDO OXÍGENO PURO		
			P_{CO_2} en los alvéolos (mmHg)	P_{O_2} en los alvéolos (mmHg)	Saturación arterial de oxígeno (%)	P_{CO_2} en los alvéolos (mmHg)	P_{O_2} en los alvéolos (mmHg)	Saturación arterial de oxígeno (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3.000	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
6.000	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
9.000	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
12.000	141	29				36	58	84
15.000	87	18				24	16	15

P_{CO_2}, presión parcial de dióxido de carbono; *P_{O_2}*, presión parcial de oxígeno.

* Los números entre paréntesis son los valores en personas aclimatadas.

- *CO_2*. La presión parcial de CO_2 (P_{CO_2}) alveolar desciende desde un valor de 40 mmHg a nivel del mar hasta cifras más bajas según se eleva la altura. La P_{CO_2} de una persona aclimatada que quintuplica la ventilación pulmonar puede llegar a bajar hasta 7 mmHg debido a este incremento en la respiración.
- *Presión del vapor de agua.* En los alvéolos la presión del vapor de agua se mantiene en 47 mmHg mientras la temperatura corporal sea normal, al margen de la altura.

La presión del dióxido de carbono y del vapor de agua reduce la tensión de O_2 alveolar

La presión barométrica en la cima del Everest, a 8.847 m, es de 253 mmHg; 47 mmHg corresponden al vapor de agua, con lo que quedan 206 mmHg para los demás gases. En una persona aclimatada, 7 mmHg de los 206 mmHg se deben al CO_2. Si el organismo no utilizase el O_2, una quinta parte de los 199 mmHg restantes corresponderían al O_2 y cuatro quintas partes al nitrógeno, por lo que la P_{O_2} alveolar resultaría de 40 mmHg. Sin embargo, parte de este O_2 alveolar es absorbido normalmente por la sangre, con lo que la P_{O_2} alveolar se aproxima a 35 mmHg. Solo las personas más aclimatadas pueden sobrevivir respirando aire a esta altitud.

La respiración de O_2 puro aumenta la saturación arterial de O_2 a grandes alturas

La **tabla 44-1** ilustra la saturación arterial de O_2 cuando se respira aire y cuando se respira oxígeno puro.

- *Respirando aire.* La saturación arterial del O_2 se mantiene en un valor alto, de al menos 90%, hasta una altura aproximada de 3.000 m. Luego, se reduce paulatinamente hasta alcanzar un 70% a los 6.000 m y desciende mucho más a alturas más elevadas.
- *Respirando O_2 puro.* Cuando se respira O_2 puro, el espacio de los alvéolos, ocupado previamente por el nitrógeno, lo llena ahora el O_2. A 9.000 m de altitud los aviadores podrían alcanzar una P_{O_2} alveolar de hasta 139 mmHg, en lugar de los 18 mmHg que obtendrían si respiraran aire.

Una persona que permanezca días, semanas o años a grandes alturas se va aclimatando poco a poco a la P_{O_2} baja

La aclimatación permite a las personas trabajar más sin sufrir hipoxia o bien ascender hasta alturas mayores. Los principales mecanismos de aclimatación son los siguientes:

- Aumento de la ventilación pulmonar.
- Aumento de la concentración de eritrocitos en la sangre.
- Aumento de la capacidad de difusión pulmonar.
- Aumento de la vascularización tisular.
- Aumento de la capacidad de las células para utilizar el O_2 a pesar de una P_{O_2} baja.

Una persona aclimatada puede multiplicar por cinco la ventilación pulmonar, y otra no aclimatada solo la eleva en un 65%

La exposición aguda a un ambiente hipóxico aumenta la ventilación alveolar hasta un máximo de un 65% sobre el valor normal. Si dicha persona permanece varios días a una altura muy elevada, la ventilación se multiplica gradualmente hasta casi cinco veces el valor normal (400% sobre el valor normal).

- *Aumento agudo de la ventilación pulmonar.* El incremento inmediato del 65% de la ventilación pulmonar al ascender hasta una gran altura permite eliminar grandes cantidades de CO_2, lo que reduce la P_{CO_2} e incrementa el pH de los líquidos corporales. Estos dos cambios inhiben el centro respiratorio y se oponen, en consecuencia, al efecto de la P_{O_2} baja, que estimula los quimiorreceptores respiratorios periféricos de los cuerpos carotídeos y aórticos.
- *Aumento crónico de la ventilación pulmonar.* La inhibición aguda causada por reducciones en la P_{CO_2} desaparece al cabo de 2 a 5 días, permitiendo al centro respiratorio responder con pleno vigor a la hipoxia y multiplicar la ventilación casi por cinco. Esta menor inhibición se debe, sobre todo, a una reducción en la concentración de iones bicarbonato en el líquido cefalorraquídeo y en los tejidos cerebrales, lo que a su vez reduce el pH de los líquidos que rodean las neuronas quimiosensibles del centro respiratorio medular y aumenta la actividad de dicho centro.

El hematocrito y el volumen sanguíneo aumentan durante la aclimatación

La hipoxia constituye un importante estímulo para aumentar la producción de eritrocitos. Cuando la aclimatación a los bajos niveles de O_2 es completa, el hematocrito se eleva desde un

valor normal de 40 a 45 hasta una media cercana a 60 y la concentración de hemoglobina experimenta un aumento proporcionado. Además, aumenta el volumen sanguíneo, a menudo de un 20 a un 30%, con lo que la hemoglobina circulante total aumenta en un 50% o más. Este aumento de la concentración de hemoglobina y del volumen sanguíneo se inicia a las 2 semanas, alcanza la mitad de su desarrollo al cabo de 1 mes y se completa después de muchos meses.

La capacidad de difusión pulmonar puede triplicarse después de la aclimatación

La capacidad de difusión normal del O_2 a través de la membrana pulmonar es de unos 21 ml/mmHg por minuto. La triplicación de esta capacidad con la aclimatación se debe a los siguientes factores:

- *El aumento del volumen capilar pulmonar* expande los capilares y ensancha la superficie para la difusión del O_2 a la sangre.
- *El aumento del volumen pulmonar* expande la superficie de la membrana alveolar.
- *El aumento de la presión en la arteria pulmonar* impulsa la sangre por un número mayor de capilares alveolares, sobre todo de las partes superiores de los pulmones, que están mal perfundidas en condiciones normales.

La hipoxia crónica aumenta el número de capilares en algunos tejidos

El gasto cardíaco suele elevarse hasta un 30% en cuanto una persona sube hasta una gran altura, pero luego regresa a un valor normal en un período de varias semanas a medida que se eleva el hematocrito, por lo que la cantidad de O_2 transportada a los tejidos se mantiene más o menos normal. El número de capilares tisulares aumenta, sobre todo en los animales nacidos y criados en grandes alturas. Esta mayor capilaridad se aprecia sobre todo en tejidos como el músculo cardíaco y esquelético, en los que la vasculatura tiene principalmente una función nutritiva, pero no en aquellos como los riñones, donde el flujo sanguíneo está regulado por otros factores.

El mal de las alturas agudo puede desarrollarse en una persona que asciende rápidamente a grandes altitudes

El malestar empieza normalmente entre unas horas y 2 días después del ascenso y con frecuencia se acompaña de: 1) *edema cerebral agudo* debido a vasodilatación de los vasos sanguíneos cerebrales que incrementa la presión capilar y pérdidas de líquido a los tejidos, y 2) *edema pulmonar agudo.* La hipoxia provoca un estrechamiento mucho mayor de las arteriolas pulmonares en algunas partes de los pulmones, lo que fuerza el flujo de sangre pulmonar al completo a circular cada vez por menos vasos no constreñidos, con el resultado de un aumento de la presión capilar y de la aparición de un edema local que se extiende paulatinamente. Aunque el edema pulmonar puede ser letal, si la persona afectada respira O_2 puro el proceso se suele revertir en unas horas.

El mal de las alturas crónico puede desarrollarse en una persona que resida demasiado tiempo a grandes alturas

Los efectos que contribuyen al mal de las alturas son: 1) el incremento extraordinario en la masa eritrocítica y en el hematocrito; 2) el incremento, por encima del valor normal, de la presión en la arteria pulmonar; 3) el llamativo aumento de tamaño del lado derecho del corazón; 4) la caída incipiente de la presión arterial periférica; 5) la consiguiente insuficiencia cardíaca congestiva, y 6) la muerte que suele producirse a menudo, salvo que la persona sea trasladada a una altura menor.

Ingravidez en el espacio (p. 559)

Desafíos fisiológicos por la ingravidez (microgravedad) en el espacio

La mayoría de los problemas fisiológicos de la ingravidez en el espacio parecen estar relacionados con tres de sus efectos: 1) la cinetosis durante los primeros días de viaje; 2) el desplazamiento de los líquidos corporales debido a que la gravidez no genera los gradientes normales de presión hidrostática, y 3) la menor actividad física, ya que no se requiere la fuerza de la contracción muscular para oponerse a la fuerza de la gravedad. Las consecuencias fisiológicas de los períodos prolongados en el espacio son:

- Disminución del volumen sanguíneo.
- Disminución de la masa eritrocítica.
- Disminución de la fuerza muscular y de la capacidad de trabajo.
- Disminución del gasto cardíaco máximo.
- Pérdida de calcio y fosfato de los huesos y pérdida de masa ósea.

Las consecuencias fisiológicas de la ingravidez prolongada son parecidas a las de una persona que permanece acostada durante largo tiempo. Por esta razón, durante las misiones espaciales largas se ejecutan amplios programas de ejercicios que disminuyen en gran medida casi todos los efectos descritos, salvo cierta pérdida ósea. En las primeras expediciones espaciales, cuando el programa de ejercicios era menos vigoroso, los astronautas experimentaban un notable descenso en su capacidad de trabajo durante los primeros días después de su retorno a la Tierra. Además, durante el primer día de regreso a la gravedad, tendían a desvanecerse cuando se levantaban debido a la disminución del volumen sanguíneo y, posiblemente, a la menor respuesta de los mecanismos de regulación inmediata de la presión arterial. El desvanecimiento y los efectos de «desacondicionamiento» en el aparato circulatorio, los músculos esqueléticos y el hueso siguen constituyendo un problema tras la ingravidez prolongada, incluso a pesar de los programas de ejercicio.

Capítulo 45: Fisiología del buceo en profundidad y otras situaciones hiperbáricas

Los buceadores se ven sometidos a presiones cada vez más elevadas cuando descienden hasta aguas profundas. En este entorno es necesario suministrar aire a gran presión, lo que expone la sangre de los pulmones a presiones extraordinariamente elevadas de los gases alveolares, situación conocida como *hiperbarismo.* Estas presiones elevadas pueden causar enormes alteraciones en la fisiología corporal y llega a ser letal.

Conforme se produce la inmersión de una persona dentro del mar, la presión aumenta y los gases van comprimiéndose hasta ocupar cada vez menos volumen.

- *Aumento de la presión.* Una columna de agua marina de 10 m de altura ejerce la misma presión que toda la atmósfera sobre la Tierra. Por eso, una persona sumergida a 10 m de la superficie del océano se expone a una presión de 2 atm: la primera atmósfera de presión está causada por el aire situado encima del mar y la segunda, por el peso de la propia agua (**tabla 45-1**).
- *Disminución del volumen.* Si un recipiente con forma de campana situado a nivel del mar contiene 1 l de aire, dicho volumen será comprimido hasta 0,5 l a 10 m bajo la superficie del mar, donde la presión alcanza 2 atm; a una presión de 8 atm (70 m), el volumen es de 0,125 l. El volumen al que se comprime una determinada cantidad de gas es

inversamente proporcional a la presión, como se ilustra en la **tabla 45-1**. Este principio físico se denomina *ley de Boyle*.

Tabla 45-1 Efecto de la profundidad del mar sobre la presión y el volumen de gas

Profundidad (m)	Presión (atm)	Volumen (l)
Nivel del mar	1	1,0000
10	2	0,5000
20	3	0,3333
30	4	0,2500
40	5	0,2000
50	6	0,1667
60	7	0,1429
90	10	0,1000
125	13	0,0769
150	16	0,0625

Efecto de las presiones parciales elevadas de gases individuales sobre el organismo (p. 561)

La narcosis por nitrógeno puede producirse con presiones elevadas de este gas

Cuando un buceador permanece sumergido en la profundidad del mar durante 1 h o más, respirando aire comprimido, la profundidad a la que aparecen los primeros síntomas de narcosis leve es de unos 36 m. Los buceadores comienzan a mostrar jovialidad y pierden muchas de sus inhibiciones a este nivel. Si la profundidad es de 45 a 60 m, empiezan a sentir somnolencia. Entre 60 y 75 m, las fuerzas disminuyen mucho y, por debajo de 75 m, la narcosis por nitrógeno inutiliza casi completamente al buceador.

La cantidad de O_2 transportada en la sangre aumenta marcadamente con una presión parcial de O_2 extremadamente elevada

Conforme la presión se va elevando hasta alcanzar miles de milímetros de mercurio, gran parte del O_2 total se disuelve físicamente en la sangre, en lugar de unirse a la hemoglobina. Si la presión parcial de O_2 (P_{O_2}) de los pulmones llega hasta 3.000 mmHg (presión de 4 atm), la cantidad total de O_2 disuelta físicamente en la sangre es de 9 ml por decilitro de sangre.

El cerebro es muy sensible a la intoxicación aguda por O_2

La exposición a 4 atm de O_2 (P_{O_2} = 3.040 mmHg) produce, en la mayoría de las personas, convulsiones seguidas de coma al cabo de 30 min.

La toxicidad del O_2 para el sistema nervioso se debe a los radicales libres oxidantes

El oxígeno molecular debe convertirse primero en una forma «activa» para oxidar otros compuestos químicos. Existen varias formas de oxígeno activo denominadas *radicales libres del oxígeno.* Una de las más importantes es el *radical libre superóxido* O_2^-, y otra el *radical peróxido* en forma de *peróxido de hidrógeno.*

- *P_{O_2} tisular normal.* Aun cuando la P_{O_2} tisular sea normal (40 mmHg), se forman constantemente pequeñas cantidades de radicales libres a partir del oxígeno molecular disuelto. Los tejidos también poseen enzimas que eliminan estos radicales libres, sobre todo *peroxidasas, catalasas* y *superóxido dismutasas.*
- *P_{O_2} tisular elevada.* Por encima de unas 2 atm, la P_{O_2} tisular aumenta mucho y las grandes cantidades de radicales libres oxidantes desbordan los sistemas enzimáticos, que no pueden eliminarlos. Uno de los principales efectos de los radicales libres oxidantes es la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de las estructuras de la membrana celular. Otro efecto es la oxidación de algunas enzimas celulares, con lo que se dañan gravemente los sistemas metabólicos de la célula.

La intoxicación crónica por O_2 produce alteraciones pulmonares

Una persona se puede exponer de forma casi indefinida a una presión de O_2 de 1 atm sin sufrir una intoxicación aguda del sistema nervioso por el oxígeno. Sin embargo, la congestión de las vías aéreas pulmonares, el edema pulmonar y la atelectasia comienzan tan solo a las 12 h de exposición a 1 atm de O_2. Esta mayor sensibilidad de los pulmones se debe a la exposición directa a una tensión elevada de O_2.

Cuando una persona respira aire a alta presión durante largo tiempo, se disuelve una cantidad excesiva de nitrógeno en los líquidos corporales

La sangre que fluye a través de los capilares pulmonares se satura de nitrógeno hasta el mismo grado de elevación de la presión que la de la mezcla respiratoria. Durante varias horas, una cantidad considerable de nitrógeno es transportada a todos los tejidos del cuerpo para saturarlos con concentraciones elevadas de nitrógeno disuelto.

La enfermedad por descompresión se produce por la formación de burbujas de nitrógeno en los tejidos

Dado que el nitrógeno no es metabolizado por el organismo, permanece disuelto en los tejidos corporales hasta que la presión de nitrógeno en los pulmones desciende de nuevo hasta un cierto valor, momento en el que el nitrógeno puede ser eliminado por el proceso respiratorio inverso. Sin embargo, si se disuelven grandes cantidades de nitrógeno en el cuerpo de un buceador y este regresa de manera repentina a la superficie, pueden formarse burbujas de nitrógeno en los líquidos corporales en una cantidad considerable, ya sea intracelular o extracelularmente, ocasionando un daño leve o grave en función del número y del tamaño de las burbujas. Este fenómeno se denomina *enfermedad por descompresión*.

Muchos síntomas de la enfermedad por descompresión se deben al taponamiento de los vasos sanguíneos por las burbujas de gas

Al principio, las burbujas de nitrógeno diminutas ocluyen solo los vasos más pequeños, pero, cuando se reúnen varias burbujas, también van afectando paulatinamente a los de mayor tamaño. El resultado es una isquemia tisular y, en ocasiones, la muerte de los tejidos.

- *Dolor articular.* El 89% de las personas con enfermedad por descompresión tienen dolor en las articulaciones y en los músculos de los miembros superiores e inferiores. El dolor articular explica el término *bends* (del inglés, «doblarse») que suele aplicarse a este trastorno.
- *Síntomas del sistema nervioso.* De un 5 a un 10% de las personas con enfermedad por descompresión presentan síntomas neurológicos que varían desde mareos en un 5% hasta parálisis o colapso e inconsciencia en un 3%.
- «*Asfixia*». Alrededor del 2% de los sujetos con enfermedad por descompresión presentan «asfixia», que está motivada por una obstrucción masiva de los capilares pulmonares por microburbujas; este estado se caracteriza por disnea grave, seguida a menudo de edema pulmonar grave y, ocasionalmente, la muerte.

Para tratar la enfermedad por descompresión se utiliza la descompresión en tanque

Para tratar la enfermedad por descompresión se introduce al buceador en un tanque presurizado y se reduce poco a poco la presión hasta los valores atmosféricos normales, permitiendo que el nitrógeno acumulado sea eliminado de los pulmones.

Oxigenoterapia hiperbárica (p. 566)

El O_2 hiperbárico puede resultar terapéutico en diversos trastornos clínicos

El O_2 hiperbárico suele administrarse con una P_{O_2} de 2 a 3 atm. Se cree que los radicales libres oxidantes, responsables de la toxicidad del O_2, tienen también efectos terapéuticos beneficiosos. La oxigenoterapia hiperbárica ha resultado particularmente útil en los siguientes estados patológicos:

- *Gangrena gaseosa.* La bacteria causante de la gangrena gaseosa, los clostridios, crece mejor en condiciones anaerobias y deja de hacerlo cuando la presión del O_2 excede de 70 mmHg. La oxigenación hiperbárica de los tejidos detiene, a menudo, todo el proceso infeccioso y transforma una situación que en otras épocas producía la muerte casi en la totalidad de los casos en otra susceptible de curación en la mayoría de las ocasiones, si se aplica un tratamiento precoz.
- *Lepra.* La oxigenación hiperbárica podría surtir un efecto casi tan espectacular en la curación de la lepra como en la de la gangrena gaseosa debido, asimismo, a la sensibilidad del bacilo de la lepra a la destrucción cuando se aplican altas presiones de O_2.
- *Otras enfermedades.* La oxigenoterapia hiperbárica ha resultado igualmente valiosa para el tratamiento de la enfermedad por descompresión, la embolia gaseosa arterial, la intoxicación por monóxido de carbono, la osteomielitis y el infarto de miocardio.

Unidad IX: El sistema nervioso: A. Principios generales y fisiología de la sensibilidad

Capítulo 46: Organización del sistema nervioso, funciones básicas de las sinapsis y neurotransmisores

Capítulo 47: Receptores sensitivos, circuitos neuronales para el procesamiento de la información

Capítulo 48: Sensibilidades somáticas: I. Organización general, las sensaciones táctil y posicional

Capítulo 49: Sensibilidades somáticas: II. Dolor, cefalea y sensibilidad térmica

Capítulo 46: Organización del sistema nervioso, funciones básicas de las sinapsis y neurotransmisores

Diseño general del sistema nervioso (p. 569)

El sistema nervioso abarca los sistemas sensitivo (aferente) y motor (eferente) interconectados por complejos mecanismos de integración que procesan la información. Las neuronas constituyen la unidad funcional básica del sistema nervioso

Normalmente, se componen de un cuerpo celular *(soma),* varias *dendritas* y un único *axón.* Sin embargo, existe una enorme variabilidad en la forma de las distintas neuronas en diferentes partes del encéfalo. Se cree que el sistema nervioso está compuesto por 80.000-100.000 millones de neuronas.

Gran parte de la actividad del sistema nervioso proviene de la estimulación de los *receptores sensitivos* situados en las terminaciones distales de las *neuronas sensitivas.* Las señales recorren los nervios periféricos hasta alcanzar la médula espinal y luego son transmitidas por el cerebro. Los mensajes sensitivos de entrada son procesados e integrados junto con la información almacenada en diversos compartimientos neuronales, de manera que las señales resultantes permitan generar una *respuesta motora* adecuada.

La división motora del sistema nervioso regula una serie de actividades corporales, como la contracción de la musculatura estriada y lisa y la secreción en las glándulas exocrinas y endocrinas. En verdad, para generar la respuesta motora inmediata se emplea solo un porcentaje bastante bajo de las aferencias sensitivas que llegan al cerebro. Gran parte de la información sensitiva no es relevante y se desecha. Las aferencias sensitivas se almacenan en forma de *memorias* que pueden determinar las funciones corporales minutos, semanas o años más tarde.

La información almacenada en la memoria puede utilizarse en el procesamiento de las aferencias sensitivas subsiguientes. El cerebro

compara las nuevas experiencias sensitivas con las almacenadas en la memoria y, de esta manera, elabora estrategias satisfactorias para crear la respuesta motora.

Sinapsis del sistema nervioso central (p. 572)

Las interacciones ocurren entre las neuronas en uniones especializadas denominadas sinapsis

Un axón forma ramas en su terminación que poseen unas pequeñas regiones dilatadas llamadas *terminales* o *botones sinápticos.* El botón sináptico se apone cerca de una estructura postsináptica adyacente (dendrita o soma), dejando un estrecho espacio (20 a 30 nm) denominado *hendidura sináptica.* Los botones sinápticos contienen *vesículas sinápticas,* que contienen una sustancia de *neurotransmisor* químico. Esta sustancia transmisora, una vez liberada desde el terminal axónico, se une a receptores de la neurona postsináptica y modifica la permeabilidad de la membrana para ciertos iones.

Las sinapsis químicas y eléctricas son dos tipos principales de sinapsis en el sistema nervioso central

La mayoría de las *sinapsis son químicas.* La *neurona presináptica,* libera una sustancia transmisora que se une a los *receptores postsinápticos* excitándolos o inhibiéndolos. La transmisión de las señales en la sinapsis química es «unidireccional», desde el terminal axónico presináptico hasta la dendrita o soma postsináptico.

El tipo menos frecuente de *sinapsis* (en los mamíferos) es el *eléctrico.* Estas sinapsis se componen de uniones en hendidura que crean conductos de baja resistencia entre las neuronas presináptica y postsináptica. Diversos iones pueden desplazarse libremente, en esta sinapsis, entre las dos neuronas relacionadas, mediando en la transferencia rápida de señales que se propagan por grandes grupos neuronales.

Cuando un botón sináptico es activado por un potencial de acción, el transmisor se libera a la hendidura sináptica y se une a los receptores específicos de la membrana de la dendrita o soma

postsinápticos para provocar la excitación o la inhibición de la membrana postsináptica.

La liberación del neurotransmisor depende del calcio (p. 574)

- Cuando son estimulados por un potencial de acción, los *canales de calcio* dependientes del voltaje, situados en la membrana superficial del botón sináptico, se abren y los iones calcio entran en el terminal.
- El flujo de entrada de los iones calcio hace que las vesículas sinápticas se desplacen hasta los lugares de liberación de la membrana presináptica. Las vesículas se fusionan con la membrana presináptica y expulsan la sustancia transmisora a la hendidura sináptica mediante *exocitosis.* La cantidad liberada del transmisor se relaciona de manera proporcional con la cantidad de calcio que entra en el terminal.

Acción de la sustancia transmisora en la neurona postsináptica (p. 574)

Los *receptores* son proteínas complejas con: 1) un *dominio de unión* que se extiende hasta la hendidura sináptica, y 2) un *ionóforo* que recorre la membrana hasta el interior de la neurona postsináptica. El ionóforo puede ser un canal iónico específico para un determinado ion o clase de iones o puede formar un activador de *«segundos mensajeros».* En los dos casos, los receptores están ligados a canales iónicos *activados por ligando.* Los receptores para neurotransmisores que activan directamente canales iónicos reciben a menudo el nombre de *receptores ionotrópicos,* mientras que los que actúan a través de sistemas de segundo mensajero se conocen por *receptores metabotrópicos.*

- *Los canales iónicos activados por ligando* pueden ser *catiónicos* si permiten el paso de los iones sodio, potasio o calcio; o *aniónicos,* si dejan pasar fundamentalmente los iones cloruro.
- En general, los canales activados por ligando que facilitan la entrada de sodio en la neurona postsináptica son *excitadores,* y los que fomentan la entrada de cloruro (o la salida de potasio) suelen ser *inhibidores.* Los canales se abren y cierran en fracciones de milisegundos y, por tanto, propician una comunicación rápida entre las neuronas.
- La mayoría de los *activadores de segundos mensajeros* suelen ser *proteínas G,* unidas al receptor en la neurona postsináptica. Cuando se activa el receptor, se libera parte de la proteína G en el citoplasma de la neurona postsináptica (como un «segundo mensajero») para acometer una de estas cuatro acciones: 1) *abre un canal específico* para un ion y lo mantiene abierto durante más tiempo del que suele encontrarse con un canal típicamente activado por el ligando; 2) *activa el monofosfato de adenosina cíclico* o *el monofosfato de guanosina cíclico,* que estimula la maquinaria metabólica específica de la neurona; 3) *activa enzimas,* que inician reacciones bioquímicas en la neurona postsináptica, o 4) *activa la transcripción génica y la síntesis de proteína,* que pueden modificar el metabolismo o la forma de la célula. Cada una de estas acciones se adecua de manera especial a la inducción de cambios duraderos en la excitabilidad, bioquímica, estructura o actividad funcional de la neurona postsináptica.

Sustancias químicas que actúan como neurotransmisores (p. 576)

Se han descrito más de 50 sustancias que cumplen los criterios de sustancia transmisora. Por regla general, estas sustancias se pueden dividir en dos grupos: *transmisores de molécula pequeña* y *péptidos neuroactivos.* Algunas moléculas gaseosas, como el óxido nítrico

(NO), el sulfuro de hidrógeno (H_2S) y el monóxido de carbono (CO), pueden actuar también como transmisores moduladores, aunque su función como verdaderos neurotransmisores aún no está clara.

Los transmisores de molécula pequeña, de acción rápida, se pueden sintetizar y empaquetar dentro de las vesículas sinápticas del terminal axónico

El efecto de los transmisores de molécula pequeña sobre la membrana postsináptica para abrir o cerrar un canal de iones suele ser breve, y dura 1 ms o menos. Las vesículas sinápticas que utilizan estos neurotransmisores pueden ser *recicladas.* Se fusionan con la membrana presináptica y entran en ella, para ser posteriormente rellenadas con la sustancia transmisora.

La acetilcolina es un transmisor de molécula pequeña

La acetilcolina se sintetiza a partir de la acetil coenzima A y de la colina en presencia de la enzima *acetiltransferasa de colina.* Esta última se sintetiza en el soma y se libera a los botones sinápticos a través de mecanismos de transporte axónico. Cuando las vesículas liberan acetilcolina a la hendidura sináptica, aquella se une a los receptores de la membrana postsináptica. A los pocos milisegundos se descompone en acetato y colina por la enzima *acetilcolinesterasa,* también en la hendidura sináptica en grandes cantidades. Como norma general, los transmisores de molécula pequeña son inactivados poco después de su unión al receptor. En el ejemplo citado, la colina es transportada de nuevo activamente al botón sináptico para la nueva síntesis de acetilcolina.

Los transmisores neuropéptidos se sintetizan normalmente en el soma como componentes integrales de grandes proteínas

Los neuropéptidos son grandes moléculas que se escinden en el cuerpo celular y se empaquetan en las vesículas del aparato de Golgi, bien como la sustancia peptidérgica activa o como un

precursor de la sustancia neuroactiva. Las vesículas son liberadas a los terminales axónicos y el transmisor se libera a la hendidura sináptica, tal y como se describe más adelante. Sin embargo, de ordinario, las cantidades de péptidos neuroactivos liberadas son menores que las de las pequeñas moléculas transmisoras, y no parece que las vesículas de los primeros se reciclen. Una característica especial de los neuropéptidos es la duración mayor de su actividad, en comparación con las pequeñas moléculas. Estos péptidos pueden alterar la función del canal iónico y modificar el metabolismo celular o la expresión génica, y estas acciones se pueden sostener durante minutos, horas, días o incluso más tiempo.

En la mayoría de los casos, las neuronas solo liberan un neurotransmisor. No obstante, dos o más transmisores de neuropéptidos y de molécula pequeña pueden *colocalizarse* dentro de un mismo botón sináptico. En otros casos, estos transmisores pueden encontrarse en diferentes poblaciones de vesículas sinápticas de la misma neurona y contribuyen a la *cotransmisión* de señales a una neurona postsináptica. Aún se ignora el modo en que la neurona coordina el uso de estos dos o más transmisores.

Fenómenos eléctricos durante la excitación neuronal (p. 579)

- La membrana neuronal posee un *potencial de membrana en reposo* de unos –65 milivoltios (mV). Cuando este potencial se hace menos negativo (por medio de una despolarización), la célula se torna más excitable, mientras que si desciende hasta un valor más negativo (hiperpolarización), la célula se vuelve menos excitable.
- Cabe recordar que los iones sodio y cloruro están más concentrados en el líquido extracelular que en el intracelular. Los iones potasio tienen una mayor concentración intracelular.
- También debe recordarse que el potencial de Nernst (fuerza electromotriz [FEM], en mV) de un ion es el potencial

eléctrico que se opone al movimiento de ese ion según su gradiente de concentración:

$$\text{FMF} = \pm 61 \times \log \left(\frac{\text{concentración iónica en el interior}}{\text{concentración iónica en el exterior}} \right)$$

- El potencial de Nernst para el sodio es de +61 mV. Como el potencial de la membrana neuronal en reposo se aproxima a –65 mV, cabe esperar que el sodio se desplace al interior de la membrana en reposo. Sin embargo, solamente pueden entrar pequeñas cantidades de sodio porque normalmente los canales de sodio dependientes del voltaje están cerrados. Una pequeña cantidad «se escapa» dentro, mientras que se produce una «fuga» de potasio al exterior; de todas maneras, la bomba de sodio-potasio mantiene los gradientes iónicos para los dos iones durante las condiciones de reposo.
- El potencial de membrana en reposo de una neurona típica es de unos –65 mV, porque es mucho más permeable a los iones potasio que a los iones sodio. Los iones potasio con carga positiva salen de la célula, dejando en ella iones con carga negativa; así, el interior experimenta una carga negativa con respecto al compartimiento extracelular. El interior del soma (y de las dendritas) está constituido por un líquido muy conductor sin apenas resistencia eléctrica. Por eso, los cambios en el potencial eléctrico que suceden en una parte de la célula se propagan con facilitad por toda la neurona.
- Cuando la interacción entre transmisor y receptor determina una apertura de los *canales de sodio activados por el ligando* en la membrana postsináptica, el sodio entra en la membrana postsináptica y el potencial de membrana se despolariza hacia el potencial de Nernst para el sodio (+61 mV). Este nuevo potencial local, más positivo, se denomina *potencial postsináptico excitador* (PPSE). Si el potencial de membrana de la neurona postsináptica alcanza un *umbral,* se genera un potencial de acción. Se cree que el potencial de acción

comienza en la parte inicial del axón, que contiene un número casi siete veces mayor de canales de sodio activados por el voltaje con relación al resto de la neurona. En la mayoría de los casos se precisa la descarga simultánea de muchos terminales axónicos para llevar la neurona postsináptica hasta el umbral. Este fenómeno se denomina *sumación,* concepto que se expone más adelante.

Fenómenos eléctricos durante la inhibición neuronal (p. 581)

- Los neurotransmisores que abren selectivamente los canales de cloruro o de potasio activados por ligando pueden producir un potencial postsináptico inhibidor (PPSI).
- El potencial de Nernst para el cloruro es de unos –70 mV. Este valor es más negativo que el potencial en reposo de la membrana de la neurona postsináptica; los iones cloruro entran en la célula, con lo que el potencial de membrana se vuelve más negativo (hiperpolariza) y la célula se torna menos excitable (inhibe). De forma análoga, cuando un transmisor abre de manera selectiva los canales de potasio, salen de la célula iones potasio con carga positiva, con lo que el interior se vuelve también más negativo.

Los PPSE y PPSI se suman en el tiempo y en el espacio (p. 582)

- La *sumación temporal* ocurre cuando un segundo potencial postsináptico (excitador o inhibidor) de la misma neurona presináptica alcanza la membrana postsináptica antes de que esta regrese a su estado de reposo. Como el potencial postsináptico característico dura hasta 15 ms y los canales iónicos se abren solamente durante 1 ms (o menos), suele haber tiempo suficiente para que se abran varios canales en

el transcurso de un único potencial postsináptico. El efecto de estos dos potenciales es aditivo (se suma en el tiempo).

- La *sumación espacial* ocurre cuando se activan simultáneamente dos o más terminales axónicos. Sus efectos individuales se suman, con lo que aumenta el potencial postsináptico. La magnitud de un PPSE único solo llega a 0,5 a 1,0 mV, valor muy inferior a los 10-20 mV que suelen precisarse para alcanzar el umbral. La sumación espacial permite que los PPSE combinados sobrepasen el valor umbral para un potencial de acción.
- Una neurona postsináptica dada integra los efectos de múltiples PPSE y PPSI. Por esta razón, la neurona se puede volver: 1) más excitable y aumentar la frecuencia de descarga, o 2) menos excitable y reducir la frecuencia de descarga.

Funciones especiales de las dendritas para excitar a las neuronas (p. 583)

Como el área superficial del árbol dendrítico es grande, se calcula que entre el 80 y el 95% de todos los botones sinápticos terminan en las dendritas. Las dendritas contienen un número bastante bajo de canales iónicos dependientes del voltaje en la superficie de su membrana y, por tanto, no pueden *propagar* los potenciales de acción. En cambio, sirven para difundir la corriente eléctrica por *conducción electrotónica,* lo que está sujeto a una caída (decremento) en el tiempo y en el espacio. En cuanto alcanzan el soma y el segmento axónico inicial, los potenciales postsinápticos excitadores (o inhibidores) que surgen en puntos distales del árbol dendrítico pueden reducirse hasta un nivel tan bajo que la corriente no baste para que la neurona alcance el umbral. Al contrario, las sinapsis sobre las porciones proximales de las dendritas y el soma influyen más en el inicio de los potenciales de acción, porque se encuentran más próximas al segmento axónico inicial y tienen menos tiempo para caer hasta un valor subliminal.

La frecuencia de descarga de una neurona depende de su estado de excitación (p. 584)

Hay muchos factores que contribuyen al potencial umbral de una neurona. Algunas resultan intrínsecamente más excitables que otras y necesitan menos corriente para alcanzar el umbral, y otras descargan con una frecuencia más rápida, una vez sobrepasado el umbral. La frecuencia de descarga de una neurona aumenta progresivamente cuando el potencial de membrana aumenta por encima del valor umbral.

Características especiales de la transmisión sináptica (p. 584)

- Cuando se estimula de manera repetida una sinapsis con un ritmo rápido, la respuesta de la neurona postsináptica va disminuyendo en el tiempo y se dice que la sinapsis *se fatiga.* Esta menor capacidad de respuesta se debe, fundamentalmente, a la acumulación paulatina de iones calcio en el botón sináptico y al agotamiento de las reservas del neurotransmisor.
- Cuando se aplican estímulos repetidos (tetánicos) a una sinapsis excitadora, seguidos de una pausa breve, la activación subsiguiente de esa sinapsis puede precisar una corriente menor y la respuesta se potencia. A esto se le denomina *facilitación postetánica.*
- El pH del medio sináptico extracelular influye en la excitabilidad neuronal. Un entorno ácido *disminuye* la excitabilidad, mientras que un entorno más alcalino *aumenta* la actividad neuronal.
- El aporte *reducido* de oxígeno disminuye la actividad sináptica.
- Los efectos de los fármacos y de los compuestos químicos sobre la excitabilidad neuronal son diversos. Por ejemplo, la cafeína aumenta directamente la excitabilidad de muchas neuronas, mientras que la estricnina aumenta de manera indirecta la actividad neuronal al inhibir determinadas poblaciones de interneuronas inhibidoras.

Capítulo 47: Receptores sensitivos, circuitos neuronales para el procesamiento de la información

Receptores sensitivos (p. 587)

Un sistema complejo de receptores sensitivos nos permite percibir estímulos como el tacto, el sonido, la luz, el dolor, el frío y el calor, así como detectar otras muchas señales procedentes de nuestro organismo y del mundo que nos rodea. En este capítulo se abordan los mecanismos básicos que transforman estas señales sensitivas en nerviosas, que se transmiten al sistema nervioso central y se procesan en él.

Cinco tipos básicos de receptores sensitivos y estímulos que detectan

- Los *mecanorreceptores* detectan la deformación física de la membrana del receptor o del tejido que lo rodea de forma inmediata.
- Los *termorreceptores* (calor o frío) detectan los cambios en la temperatura del receptor.
- Los *nocirreceptores* detectan la presencia de daño físico o químico en los tejidos.
- Los *fotorreceptores* (electromagnéticos) detectan la luz (fotones) que incide en la retina.
- Los *quimiorreceptores* son los responsables del gusto y del olfato, detectan los valores de O_2 y CO_2 en la sangre, la osmolalidad y otros factores químicos en los líquidos tisulares.

Los receptores sensitivos son muy sensibles a un tipo particular de estímulo (modalidad): el principio de la «línea marcada»

Un receptor sensitivo estimulado inicia potenciales de acción que viajan hacia la médula espinal por medio de su neurona aferente.

Esta especificidad de las fibras nerviosas para la transmisión de una única modalidad de sensación recibe el nombre de *principio de la línea marcada.* Los potenciales de acción que se originan en los diversos tipos de receptores sensitivos son cualitativamente similares. Nuestra capacidad para diferenciar entre distintas modalidades de sensación no está, de este modo, relacionada con las características del potencial de acción, sino con el lugar en el que termina en el encéfalo. Por ejemplo, los potenciales de acción que recorren las neuronas que constituyen el *sistema anterolateral* (tracto espinotalámico) son percibidos como dolor, mientras que los transportados por el *sistema de las columnas dorsales y el lemnisco medial* se perciben como tacto o presión.

Los receptores traducen un estímulo fisicoquímico en un impulso nervioso

Cuando el receptor es activado por un estímulo adecuado, se genera en el receptor un potencial eléctrico local llamado *potencial de receptor.* Tanto si el estímulo es mecánico, químico o físico (calor, frío, luz), la transducción determina un cambio en la permeabilidad iónica de la membrana del receptor y, en consecuencia, un cambio en la diferencia de potencial a través de esa membrana. La máxima amplitud del potencial del receptor, de unos 100 mV, se alcanza cuando la permeabilidad de la membrana al sodio alcanza el máximo.

La fibra sensitiva vinculada a cada receptor presenta «fenómenos liminales»

Cuando el potencial del receptor excede un valor umbral, se inicia un potencial de acción que se autopropaga por la fibra nerviosa asociada. El potencial del receptor disminuye en el tiempo y en el espacio.

El potencial de receptor es proporcional a la intensidad del estímulo

A medida que aumenta la intensidad de un estímulo, la *frecuencia* de los potenciales de acción subsiguientes suele elevarse. La amplitud del potencial del receptor puede cambiar sustancialmente con una estimulación relativamente pequeña de la intensidad, para luego aumentar de forma mínima con un estímulo de intensidad superior.

Los receptores sensitivos se adaptan de manera parcial o total a los estímulos con el paso del tiempo

Esta adaptación tiene lugar a través de dos mecanismos. En primer término, el estímulo puede modificar las propiedades fisicoquímicas del receptor; así, cuando se deforma inicialmente un corpúsculo de Pacini (y aumenta la permeabilidad de membrana), el líquido redistribuye la presión aplicada por sus laminillas concéntricas. Esta redistribución se refleja en un descenso de la permeabilidad de membrana y el potencial de receptor disminuye o se adapta. En segundo término, la propia fibra sensitiva puede experimentar en ocasiones una *acomodación,* lo que implica una «inactivación» gradual de los canales de sodio con el paso del tiempo.

Los receptores se clasifican como de adaptación lenta o rápida

Los *receptores de adaptación lenta* siguen transmitiendo las señales, con una frecuencia que apenas varía mientras se mantenga el estímulo. Por este motivo, se denominan «*receptores tónicos*» y pueden vehicular la fuerza del estímulo durante largos períodos sin disminuir. Algunos ejemplos son los husos musculares, los aparatos tendinosos de Golgi, los receptores para el dolor, los barorreceptores y los quimiorreceptores.

Los *receptores de adaptación rápida* se activan solo cuando cambia la intensidad del estímulo, por lo que se denominan *receptores de velocidad* o *detectores de movimiento.* El corpúsculo de Pacini es uno de los receptores de adaptación más rápida. Otros receptores de adaptación rápida son los de los conductos semicirculares y los receptores articulares (propiorreceptores).

Clasificación fisiológica de las fibras nerviosas (p. 591)

Se han propuesto dos esquemas para clasificar la totalidad de las fibras nerviosas periféricas.

- Según el más general de los dos esquemas, las fibras periféricas se dividen en los tipos A y C, y las fibras mielinizadas de tipo A se subdividen en fibras α, β, γ y δ (**fig. 47-1**). Este esquema se basa en el diámetro y en la velocidad de conducción de cada fibra, siendo la fibra de tipo Aα la más grande y la que conduce los potenciales de acción con mayor velocidad.
- El segundo esquema, concebido en esencia por fisiólogos de la sensibilidad, establece cinco categorías fundamentales que se basan, de nuevo, en el diámetro y la velocidad de conducción de la fibra.

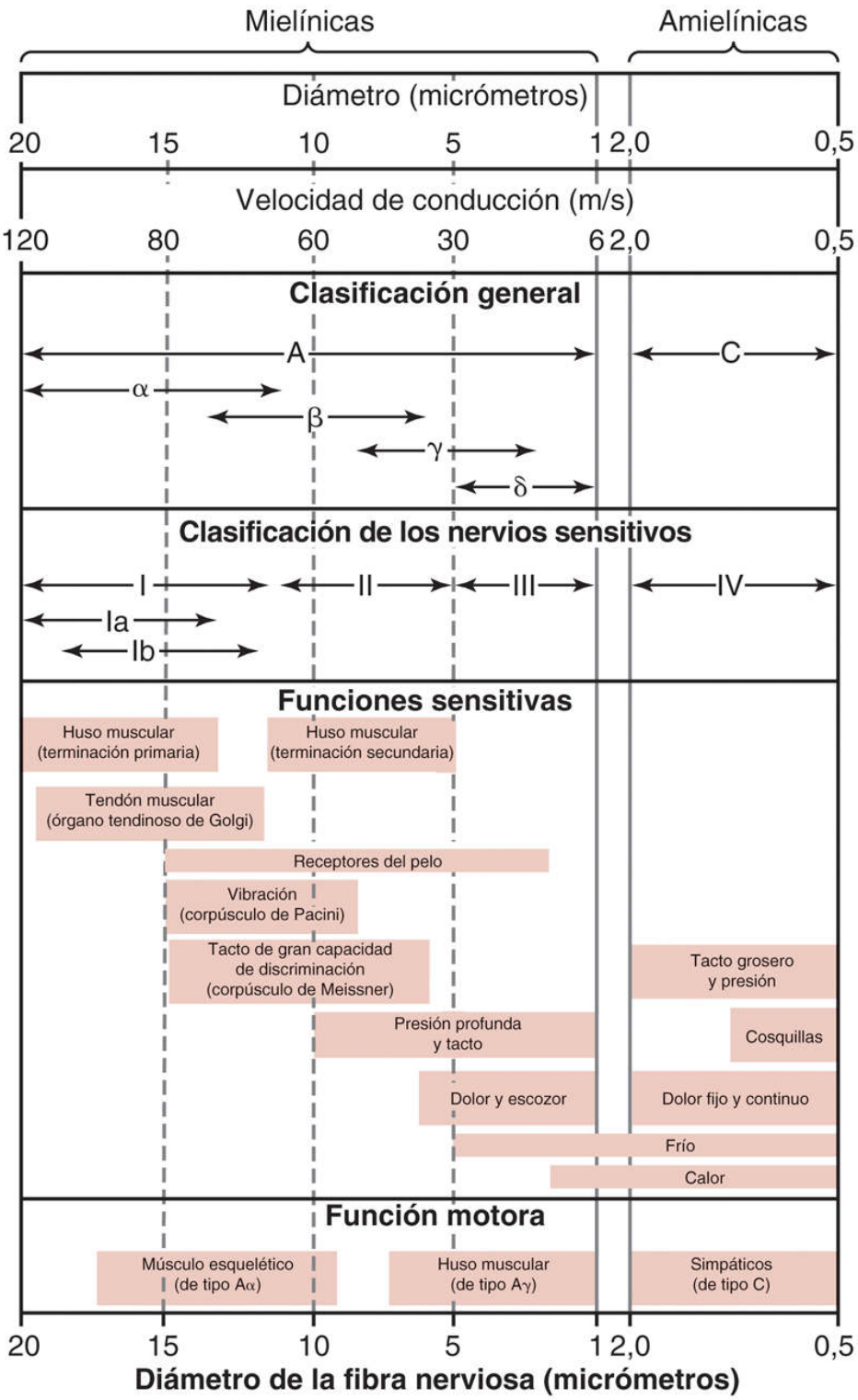


FIGURA 47-1 Clasificaciones fisiológicas y funciones de las fibras nerviosas.

La intensidad está representada por las fibras sensitivas que se sirven de la sumación espacial y temporal

En la piel, cada tronco sensitivo de un nervio periférico contiene varios centenares de fibras de dolor que conforman un área cutánea de aproximadamente 5 cm de diámetro; esta zona recibe el nombre de *campo receptor* del nervio. Un estímulo intenso que se extienda por todo el campo receptor puede activar todas las fibras del tronco sensitivo, y otro menos intenso, un número menor.

La graduación de la intensidad del estímulo depende de la participación de un número variable de fibras «paralelas» del mismo nervio (sumación espacial) o del cambio en la frecuencia con que los impulsos viajan por una misma fibra (sumación temporal).

Transmisión y procesamiento de las señales en grupos neuronales (p. 592)

Toda agrupación de neuronas se puede denominar *grupo neuronal.* Por ejemplo, todo el encéfalo puede considerarse un grupo neuronal. Otros de estos grupos son la corteza cerebral, el tálamo, un núcleo concreto del tálamo, etc. Cada grupo neuronal tiene una organización específica de procesamiento de señales de una forma singular, lo que permite que el conjunto global de estos grupos cumpla con las numerosas funciones del sistema nervioso. A pesar de las diferencias en sus funciones, los grupos neuronales comparten muchos principios similares de dichas funciones.

Los sistemas aferentes pueden proporcionar una excitación liminal o una facilitación subliminal del grupo neuronal

Los potenciales de acción pueden ser generados por un grupo de neuronas cuando estas son estimuladas hasta sus potenciales umbral respectivos. En otros grupos neuronales, los potenciales de membrana pueden estar ligeramente despolarizados, aunque no lo suficiente para alcanzar un valor umbral. Se dice que estas neuronas se encuentran *facilitadas,* porque pueden ser excitadas por potenciales postsinápticos excitadores pequeños, lo cual normalmente produciría un nivel de estimulación subliminal.

La divergencia de las señales de entrada es una característica común en algunos grupos neuronales

Las señales débiles que actúan sobre un grupo funcional pueden excitar un gran número de fibras nerviosas que abandonan este grupo, en un fenómeno denominado *divergencia.* Una forma de divergencia es la *amplificación,* en la que una única fibra nerviosa de entrada se ramifica y establece contacto con dos o más neuronas

postsinápticas que, a su vez, se ramifican y estimulan dos o más neuronas adicionales; la señal inicial de la neurona de entrada se ve así amplificada muchas veces por las neuronas sucesivas del grupo. En el otro tipo de divergencia, las neuronas activadas del grupo se proyectan sobre dianas múltiples en diferentes lugares.

Convergencia de señales de múltiples aferencias para excitar una sola neurona

Varias entradas de una única neurona aferente pueden terminar en una sola neurona del grupo, lo que incrementa notablemente la probabilidad de conseguir un potencial de acción en la neurona postsináptica. Otro tipo de convergencia ocurre cuando las señales de entrada de varias fuentes aferentes forman sinapsis con solo una neurona del grupo, con lo cual se hace posible la suma de información de distintas fuentes.

Una sola fibra de entrada puede generar señales excitadoras e inhibidoras de salida

Una única fibra de entrada puede proporcionar una salida excitadora a una neurona del siguiente grupo (postsináptico) que resulte excitadora (relevo), o bien establecer sinapsis con una interneurona inhibidora del siguiente grupo, que inhibiría, a su vez, las neuronas de relevo del grupo postsináptico.

El procesamiento de la señal en los grupos neuronales se basa a veces en un circuito reverberante (oscilatorio)

Los axones de salida del grupo, en estos circuitos, emiten ramas colaterales que hacen sinapsis con interneuronas *excitadoras* situadas *dentro* del grupo. Estas interneuronas excitadoras retroalimentan de forma positiva las mismas neuronas de salida del grupo, determinando una secuencia autopropagante de las señales. Los potenciales postsinápticos excitadores generados por las interneuronas excitadoras pueden facilitar o, en verdad, estimular la descarga mediante las neuronas de salida del grupo. Esta última

situación constituye el sustrato de un grupo neuronal que emite un *tren continuo* de señales eferentes. Algunos grupos neuronales generan una *señal rítmica de salida,* como los centros respiratorios de la formación reticular del bulbo. Esta función se vale de un circuito reverberante.

Inestabilidad y estabilidad de los circuitos neuronales (p. 597)

La conectividad extensa y diversa del sistema nervioso puede generar una inestabilidad funcional del cerebro cuando fracasan las operaciones

Una *crisis epiléptica* ofrece un ejemplo de señales reverberantes incontroladas en el sistema nervioso central. El sistema nervioso emplea dos mecanismos para limitar la inestabilidad funcional:

- Los *circuitos inhibidores* proporcionan *inhibición por retroalimentación* en un circuito neuronal. La salida de un grupo neuronal activa *interneuronas inhibidoras* situadas dentro del grupo que, a su vez, proporcionan una retroalimentación inhibidora a las principales neuronas de salida de ese grupo. Este circuito crea un «freno» a la salida del grupo, sujeto a regulación interna.
- La *fatiga sináptica* se entiende como un fenómeno en el que la transmisión sináptica se vuelve cada vez más débil tras períodos largos e intensos de excitación. El mecanismo de la fatiga sináptica puede ser debido a un agotamiento del neurotransmisor, la incapacidad de liberación del neurotransmisor por disminución de la captación o de la utilización del calcio, o bien por una regulación a la baja de los receptores en caso de exceso de actividad.

Capítulo 48: Sensibilidades somáticas: I. Organización general, las sensaciones táctil y posicional

Clasificación de las sensibilidades somáticas (p. 599)

Las *sensibilidades somáticas* son los mecanismos nerviosos que recogen información sensitiva de todo el cuerpo. Pueden clasificarse en tres tipos fisiológicos:

1. La sensibilidad *mecanorreceptora* abarca las sensibilidades táctil y posicional (propioceptiva) causadas por el desplazamiento mecánico de algún tejido del cuerpo.
2. La sensibilidad *termorreceptora* detecta los aumentos o descensos de temperatura.
3. La *nocicepción* detecta el daño tisular o la liberación de moléculas mediadoras del dolor.

Las modalidades sensitivas vehiculadas por los sistemas sensitivos somáticos son el tacto discriminatorio (localizado de manera precisa), el tacto grosero (localizado de manera poco precisa), la presión, la vibración y las sensaciones de posición estática y velocidad de movimiento, que se denominan en conjunto *propiocepción.* Las sensaciones *exteroceptivas* son aquellas que se originan por la estimulación de las estructuras de la superficie corporal, como la piel y el tejido subcutáneo, o más profundas, como los músculos, las fascias y los tendones. Las señales sensitivas que nacen de los órganos internos (estructuras derivadas del endodermo) se denominan *viscerales.*

Detección y transmisión de las sensaciones táctiles (p. 599)

Aunque el tacto, la presión y la vibración suelen clasificarse como sensibilidades diferentes, su detección corresponde a los mecanorreceptores táctiles

Son seis, al menos, los tipos de mecanorreceptores clasificados como receptores *táctiles* (**fig. 48-1**):

- Las *terminaciones nerviosas libres* se encuentran, en cantidades variables, en todas las regiones de la piel y en la córnea del ojo.
- Los *corpúsculos de Meissner* son receptores de adaptación rápida, encapsulados, situados en las regiones lampiñas (glabras) de la piel, como las yemas de los dedos y los labios, zonas especialmente sensibles a la estimulación táctil más ligera.
- Los discos de *Merkel* (conocidos como receptores de terminación bulbar) se encuentran en la piel lampiña, pero también, en cantidad moderada, en la superficie con pelo. Estos receptores son de adaptación relativamente lenta y, por tanto, pueden mediar en el contacto continuo de los objetos contra la piel.
- Los *órganos terminales del pelo* están entremezclados en la base de cada pelo de la superficie corporal, son receptores de adaptación rápida y detectan el movimiento de los objetos sobre la superficie de la piel que desplazan los pelos.
- Las *terminaciones de Ruffini* son terminaciones encapsuladas de la piel y tejidos más profundos, así como de las cápsulas articulares, con escasa adaptación, que detectan el tacto y la presión continuos aplicados a la piel o los movimientos alrededor de la articulación donde se ubican.

- Los *corpúsculos de Pacini* están presentes en la piel y en tejidos más profundos, como las fascias, se adaptan con rapidez y, en principio, resultan muy importantes para detectar la vibración y otros cambios rápidos en el movimiento de los tejidos.

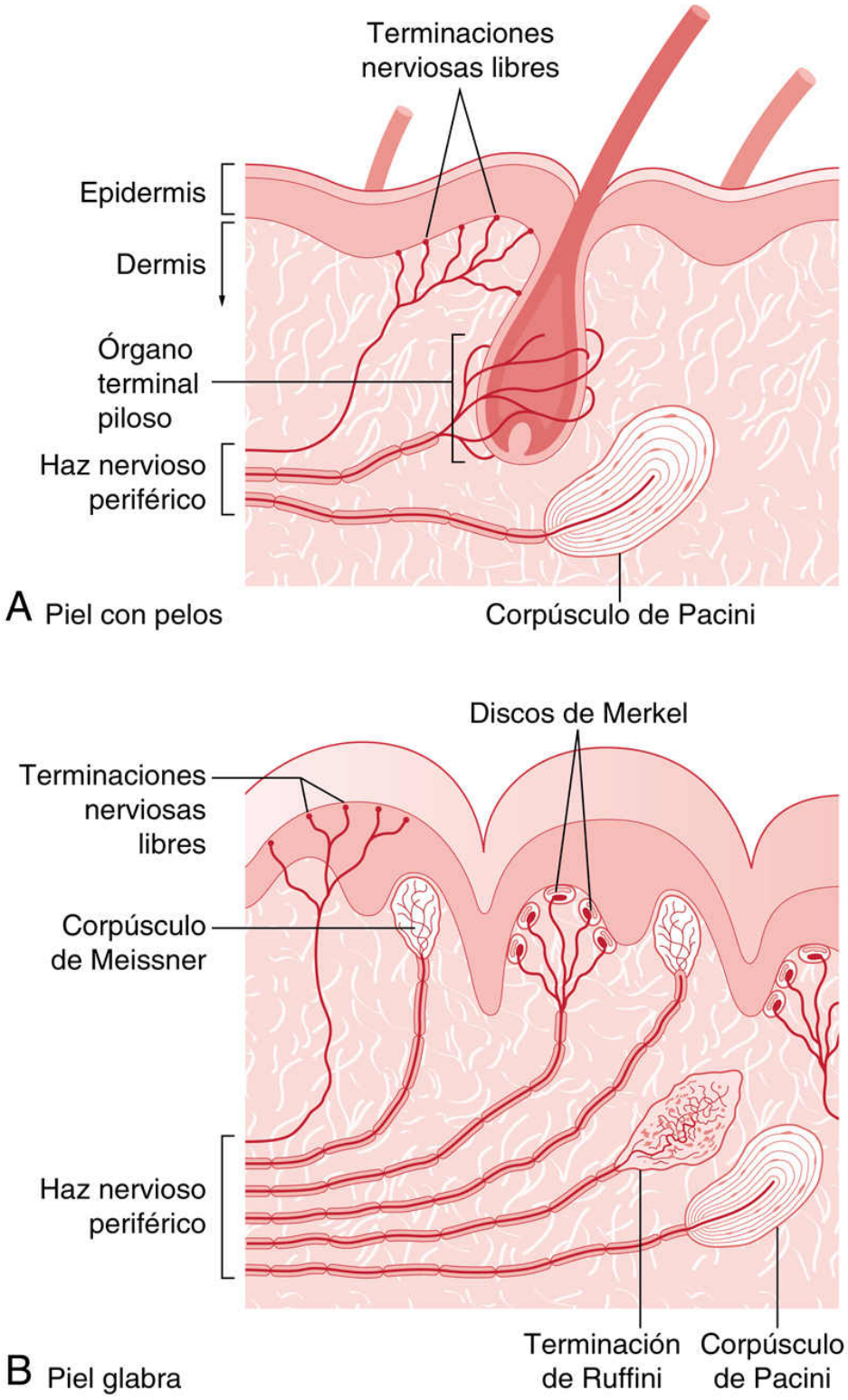


FIGURA 48-1 Mecanorreceptores en la piel. Obsérvense las agrupaciones de discos de Merkel situadas en la epidermis basal y que se conectan con una fibra mielínica única y de gran tamaño. Las

células de Meissner se sitúan también en la epidermis basal, bordeando las crestas papilares, mientras que el corpúsculo de Pacini y las terminaciones de Ruffini se encuentran en la dermis; una fibra mielínica inerva cada uno de estos órganos receptores.

La mayoría de los receptores táctiles transmiten señales mediante fibras mielínicas de tipo Aβ relativamente grandes, con una velocidad de conducción rápida. En cambio, las terminaciones nerviosas libres se asocian con pequeñas fibras mielínicas de tipo Aδ y fibras amielínicas de tipo C, que conducen con una velocidad relativamente baja.

Cada uno de los receptores táctiles participa también en la detección de vibraciones. Los corpúsculos de Pacini detectan los estímulos vibratorios más rápidos (de 30 a 800 ciclos/s) y se asocian con fibras mielínicas grandes (tipo Aβ), de conducción rápida. La vibración de baja frecuencia (hasta 80 ciclos/s) estimula los corpúsculos de Meissner y otros receptores táctiles que se adaptan con menos rapidez que los corpúsculos de Pacini.

La sensación de cosquilleo o picor se relaciona con terminaciones nerviosas libres muy sensibles y de adaptación rápida, situadas en las capas superficiales de la piel, que se transmiten sobre todo mediante fibras de tipo C. La función de esta modalidad sensitiva es, con toda probabilidad, alertar de las irritaciones cutáneas leves que se alivian con el movimiento o el rascado, estímulo que, en principio, anula las señales de picor.

Vías sensitivas para la transmisión de señales somáticas en el sistema nervioso central (p. 601)

Las señales somatosensitivas son transmitidas principalmente por el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial y por el sistema anterolateral

Con escasas excepciones, la información sensitiva transportada por las fibras nerviosas de la superficie corporal (con excepción de la cara) entra en la médula espinal por las raíces dorsales. Una vez dentro del sistema nervioso central, la señal se segrega por una de dos vías. Las señales originadas en los termorreceptores y receptores para el dolor son conducidas por el sistema anterolateral (se describe en el capítulo 49) y las que nacen en los mecanorreceptores discurren por el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial (CD-LM), que vehicula modalidades como el tacto discriminatorio, la vibración y la propiocepción. La información somatosensitiva de la cara es canalizada fundamentalmente por ramos del *nervio trigémino.* Cuando las fibras del nervio trigémino entran en el tronco encefálico, también se segregan en dos vías: una especializada en el procesamiento del dolor, la temperatura y el tacto grosero, y la otra responsable del tacto discriminatorio, las vibraciones y la propiocepción.

Transmisión por el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial (p. 601)

La anatomía del sistema de la columna dorsal-lemnisco medial se caracteriza por un alto grado de organización somatotópica (espacial)

- *Neuronas sensitivas primarias.* Las prolongaciones centrales de las neuronas sensitivas primarias que entran en la médula espinal por la división medial de la raíz dorsal son las fibras mielínicas mayores, que portan las señales relacionadas con el tacto discriminatorio, la vibración y la propiocepción. A su entrada en la médula, algunas de estas fibras entablan sinapsis locales en la sustancia gris, y muchas se dirigen sencillamente hasta la zona de la columna dorsal y ascienden, sin ningún tipo de sinapsis, hasta alcanzar los *núcleos de la columna dorsal* de la parte inferior del bulbo. Aquí, las fibras que vehiculan la información de los miembros inferiores establecen sinapsis con el núcleo grácil, mientras que las del miembro superior terminan en el núcleo cuneiforme.
- *Núcleos de la columna dorsal.* Los axones de las células de los núcleos cuneiforme y grácil forman el *lemnisco medial,* que atraviesa la línea media por la parte inferior del bulbo, a modo de decusación sensitiva. Este haz de fibras continúa rostralmente hasta el tálamo, donde los axones terminan en el complejo ventrobasal, principalmente en el núcleo ventrolateral posterior (VPL). Los axones de las neuronas VPL penetran después en la rama posterior de la cápsula

interna y se proyectan hacia el *área somatosensitiva I* en la circunvolución poscentral.

- *Vía del lemnisco medial.* Las fibras del sistema de la CD-LM poseen un alto grado de organización somatotópica *(orientación espacial).* Las fibras que vehiculan las señales del *miembro inferior* ascienden por la porción medial de la columna dorsal, terminan en el núcleo grácil y forman la porción ventral y lateral del lemnisco medial. Estas fibras acaban terminando lateralmente en las neuronas VPL, que proyectan hacia la porción más medial del área somatosensitiva I, en la pared medial del hemisferio. La información del *miembro superior* discurre por la parte lateral de la columna dorsal, termina en el núcleo cuneiforme y entra en las porciones dorsal y medial del lemnisco medial. Estas fibras establecen sinapsis en la porción medial de las neuronas VPL y alcanzan finalmente el territorio del área somatosensitiva I para el miembro superior en el hemisferio contralateral a la superficie del cuerpo originaria de las señales. A lo largo de todo este sistema existe una relación, punto a punto, entre el origen periférico y la terminación en el área somatosensitiva I.
- *Señales somatosensitivas de la cara.* Las señales somatosensitivas táctiles de la cara viajan por el nervio trigémino y entran en el tronco encefálico a la altura central de la protuberancia, donde las fibras sensitivas primarias terminan en el núcleo sensitivo principal del trigémino. Desde aquí, los axones atraviesan la línea media y siguen un curso rostral, adyacente al lemnisco medial, para terminar finalmente en posición medial en una parte del complejo ventrobasal, el núcleo ventral posteromedial (VPM). Este sistema de fibras es comparable al de la CD-LM y transporta una información somatosensitiva similar de la cara (p. ej., vibración, tacto fino, presión y señales propioceptivas).
- *Áreas somatosensitivas de la corteza cerebral.* La circunvolución poscentral comprende la corteza somatosensitiva primaria, que corresponde a las *áreas de Brodmann* 3, 1 y 2. El área

somatosensitiva II es mucho más pequeña que el área I y se encuentra justo posterior a la región facial del área I, bordeando la cisura lateral. Dentro del área somatosensitiva I, se mantiene la segregación de las regiones corporales, de modo que la cara ocupa una posición ventral, la más próxima a la cisura de Silvio, el miembro superior continúa medial y dorsalmente desde la región facial y se extiende hacia la convexidad del hemisferio, y el miembro inferior se proyecta sobre la cara medial del hemisferio. De hecho, las áreas 3, 1 y 2 contienen una representación completa, pero separada, del cuerpo. Dentro de cada una de estas representaciones corporales hay un volumen *desigual* de la corteza dedicado a cada región. Las superficies corporales con una elevada densidad de receptores sensitivos, especialmente los labios y los dedos de la mano, están representadas por áreas mayores en la corteza que aquellas con una densidad relativamente baja de receptores.

Anatomía funcional de la corteza somatosensitiva primaria (p. 603)

- La corteza somatosensitiva primaria contiene seis capas celulares, con disposición horizontal, numeradas de I a VI, empezando por la capa I de la superficie cortical. La más destacada es la capa IV porque recibe las proyecciones de los núcleos VPL y VPM del tálamo ventrobasal. Desde aquí, la información se propaga dorsalmente hasta las capas I a III, y ventralmente hasta las capas V y VI.
- Un ejército de columnas neuronales dispuestas verticalmente se extiende por las seis capas. Se trata de columnas con una determinación *funcional,* cuya anchura varía entre 0,3 y 0,5 mm; cada una contiene aproximadamente 10.000 neuronas, según los cálculos. En la porción más anterior del área somatosensitiva I 3, la disposición vertical de las columnas se ocupa de las aferencias musculares, mientras que la parte

posterior de esa área procesa las señales cutáneas de entrada. Las columnas verticales del área 1 procesan información cutánea adicional y las del área 2 se ocupan de la presión y de la propiocepción.

Las funciones de las áreas somatosensitiva primaria y de asociación se pueden inferir a partir del estudio de pacientes con lesiones en estas zonas

- Las lesiones que dañan la *corteza somatosensitiva primaria* producen: 1) incapacidad para localizar de manera precisa los estímulos cutáneos en la superficie corporal, a pesar de que se conserva cierta capacidad de localización aproximada; 2) incapacidad para valorar el grado de presión o el peso de los objetos que contactan con la piel, y 3) incapacidad para reconocer los objetos por el tacto o la textura *(astereognosia).*
- Las lesiones que dañan las áreas de Brodmann 5 y 7 afectan a la *corteza de asociación para la sensibilidad somática.* Los signos y síntomas habituales abarcan: 1) incapacidad para reconocer objetos con una forma o textura relativamente compleja cuando se palpan con la mano contralateral; 2) pérdida de la conciencia del lado contralateral *(heminegligencia)* (este síntoma resulta más agudo con las lesiones del lóbulo parietal no dominante), y 3) al palpar un objeto, solo se reconoce el lado ipsilateral a la lesión y se hace caso omiso del contralateral *(amorfosíntesis).*

Características generales de la transmisión y el análisis de las señales en el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial (p. 606)

El *campo receptor* de una neurona cortical del área somatosensitiva I depende de la combinación de neuronas sensitivas primarias, neuronas de los núcleos de la columna dorsal y neuronas talámicas que emiten proyecciones aferentes hacia la neurona del área I.

La distinción entre dos puntos permite evaluar el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial

La *distinción entre dos puntos* puede utilizarse para averiguar la capacidad de una persona para discriminar entre dos estímulos cutáneos, aplicados simultáneamente, como dos «puntos» diferentes. Esta capacidad varía mucho a lo largo de la superficie corporal debido a diferencias en la densidad de receptores sensitivos. Si se aplican simultáneamente dos estímulos, con una proximidad de 1 a 2 mm, sobre las yemas de los dedos y los labios, se pueden diferenciar como tales, pero en la espalda se necesita una separación mínima de 30 a 70 mm para su discriminación. Esta función depende de elementos de procesamiento central situados en la vía de la CD-LM que reconocen, como distintas y no superpuestas, dos señales excitadoras generadas en la periferia.

La inhibición lateral se utiliza para aumentar el grado contraste en el patrón espacial percibido

La inhibición lateral se vale de la inhibición de las aferencias de una porción periférica de un campo receptivo para definir mejor los límites de la zona excitada. En el sistema de la columna dorsal-lemnisco medial, la inhibición lateral ocurre en los núcleos de la columna dorsal y en los del tálamo.

El sistema de la columna dorsal-lemnisco medial detecta con especial eficacia los estímulos rápidamente cambiantes y repetitivos, lo que constituye la base de la sensibilidad vibratoria

Esta capacidad reside en los corpúsculos de Pacini de adaptación rápida, que detectan vibraciones de hasta 700 ciclos/s, y en los

corpúsculos de Meissner, que detectan frecuencias algo más bajas, del orden de 200 ciclos/s o menos.

La sensibilidad propiorreceptora es la conciencia de la posición o del movimiento corporal

La sensación de movimiento corporal se conoce también como *cinestesia* o *propiocepción dinámica.* El sistema nervioso se sirve de una combinación de receptores táctiles, musculares y de las cápsulas articulares para obtener la sensibilidad propiorreceptora. Se cree que los receptores táctiles de la piel y de las cápsulas articulares resultan determinantes en la emisión de señales propiorreceptoras de movimientos de pequeñas regiones corporales, como los dedos de la mano. Cuando se realizan movimientos complejos de los miembros superiores o inferiores, con aumento de algunos ángulos articulares y disminución de otros, los husos musculares contribuyen decisivamente a la sensibilidad posicional. Si la angulación de la articulación es extrema, el estiramiento impuesto a los ligamentos y tejidos profundos que rodean la articulación activa los corpúsculos de Pacini y las terminaciones de Ruffini. Estas últimas, receptores de adaptación rápida, probablemente detecten la velocidad de cambio del movimiento.

Transmisión de señales sensitivas por la vía anterolateral (p. 609)

Las señales que viajan por las pequeñas fibras mielínicas de tipo Aδ y las fibras amielínicas C pueden provenir de los receptores táctiles que, de ordinario, son terminaciones nerviosas libres de la piel. Esta información se transmite, junto con las señales de dolor y de temperatura, por la porción anterolateral de la sustancia blanca de la médula espinal. Como se comenta en el capítulo 49, el sistema anterolateral se extiende hasta la parte ventrobasal del tálamo y los núcleos talámicos intralaminar y posterior. Pese a que algunos estímulos dolorosos se localizan con bastante precisión, la organización precisa, punto a punto, del sistema de la CD-LM y la

organización relativamente difusa del sistema anterolateral explican probablemente la capacidad localizadora menos efectiva de este último.

La transmisión por la vía anterolateral se parece a la de la CD-LM, con las siguientes diferencias: 1) las velocidades de transmisión se reducen entre la mitad y un tercio de las de la CD-LM; 2) el grado de localización espacial es escaso; 3) la graduación de la intensidad es mucho menos acusada, y 4) la capacidad de transmitir señales rápidas y repetidas es escasa. Aparte del dolor y de la temperatura, este sistema transmite las sensaciones de cosquilleo y picor, el tacto grosero y las sensaciones sexuales.

Capítulo 49: Sensibilidades somáticas: II. Dolor, cefalea y sensibilidad térmica

---

El dolor representa, ante todo, un mecanismo protector del cuerpo. No es una sensibilidad pura, sino más bien la respuesta al daño tisular que detecta el sistema nervioso.

Sensaciones de dolor rápido y lento (p. 613)

El «dolor rápido» se percibe 0,1 s después del estímulo doloroso, y el «dolor lento», 1 s o más después. El dolor lento suele asociarse con un daño tisular y se percibe como urente, sordo o crónico.

Los receptores para el dolor son terminaciones nerviosas libres, cuyo número y densidad alcanza el máximo en la piel, el periostio óseo, las paredes articulares, las superficies articulares y la duramadre y sus reflejos dentro de la bóveda craneal.

Los receptores para el dolor se activan por estímulos mecánicos, térmicos y químicos (p. 613)

- Los estímulos mecánicos y térmicos tienden a producir un dolor rápido.
- Los estímulos químicos suelen causar un dolor lento, pero no siempre. Algunas de las sustancias químicas que más veces producen dolor lento son la bradicinina, la serotonina, la histamina, los iones potasio, los ácidos, la acetilcolina y las enzimas proteolíticas. La concentración tisular de estas sustancias se relaciona, al parecer, directamente con el grado de daño tisular y, a su vez, con el grado percibido de sensación dolorosa. Las prostaglandinas y la sustancia P potencian la sensibilidad de los receptores para el dolor, pero no los excitan de forma directa.
- Los receptores para el dolor se adaptan de forma muy lenta o nula. A veces, la activación de estos receptores se va elevando paulatinamente conforme prosigue el estímulo doloroso; esto se denomina *hiperalgesia.*

Vías dobles para la transmisión de las señales de dolor en el sistema nervioso central (p. 614)

Las señales de dolor rápido desencadenadas por estímulos mecánicos o térmicos son transmitidas por las fibras de tipo Aδ de los nervios periféricos con velocidades de 6 a 30 m/s. En cambio, las señales lentas de dolor de tipo crónico se vehiculan a través de las fibras de tipo C con velocidades de 0,5 a 2,0 m/s. Estos dos tipos de fibras nerviosas se segregan en la médula espinal; las fibras de tipo Aδ excitan fundamentalmente las neuronas de la lámina I del asta dorsal, y las fibras C excitan neuronas de la sustancia gelatinosa. Estas últimas se proyectan en la profundidad de la sustancia gris y activan fundamentalmente neuronas situadas en la lámina V, pero también de las láminas VI y VII. Las neuronas que reciben aferencias de las fibras de tipo Aδ (dolor rápido) originan el fascículo *neoespinotalámico,* mientras que las que reciben aferencias de las fibras C crean el fascículo *paleoespinotalámico.*

El fascículo neoespinotalámico facilita la localización del dolor rápido

Los axones de las neuronas de la lámina I, que forman el fascículo neoespinotalámico, cruzan la línea media cerca de su origen y ascienden por la sustancia blanca de la médula como parte del sistema anterolateral. Algunas de estas fibras terminan en la formación reticular del tronco encefálico, pero la mayoría acaban proyectándose en el núcleo ventral posterolateral del tálamo (tálamo ventrobasal). Desde aquí, las neuronas talámicas se proyectan hasta la corteza somatosensitiva primaria (área I). Este sistema se utiliza, principalmente, para localizar los estímulos dolorosos.

El sistema paleoespinotalámico puede transmitir la percepción del dolor crónico lento

En un sentido filogenético, la *vía paleoespinotalámica* es la más antigua de las dos vías del dolor. Los axones de las células de la lámina V, como los de la lámina I, cruzan la línea media cerca de su origen y ascienden por el sistema anterolateral. Los axones de las células de la lámina V terminan casi exclusivamente en el tronco encefálico, y no en el tálamo. En el tronco, estas fibras alcanzan la formación reticular, el colículo superior y la sustancia gris periacueductal. El sistema de fibras ascendentes, sobre todo de la formación reticular, prosigue rostralmente hasta los núcleos intralaminares y los núcleos posteriores del tálamo, y hasta porciones del hipotálamo. Las señales de dolor transmitidas por esta vía se localizan, de forma característica, en una región amplia del organismo. Por ejemplo, si el estímulo procede de la mano izquierda, se puede localizar «en cualquier lugar» del miembro superior izquierdo.

- La importancia del área somatosensitiva I en la percepción del dolor no está totalmente clara; si se extirpa por completo esta área, la percepción del dolor no desaparece, aunque estas lesiones dificulten la capacidad para interpretar la calidad del dolor y determinar su localización precisa.
- El hecho de que las áreas reticulares del tronco encefálico y los núcleos intralaminares del tálamo, que reciben aferencias de la vía paleoespinotalámica, formen parte del sistema activador o de alerta del tronco encefálico explicaría por qué las personas con síndromes de dolor crónico lento tienen dificultades para dormir.

Sistema de supresión del dolor (analgesia) en el encéfalo y en la médula espinal (p. 616)

El grado de reacción de las personas a los estímulos dolorosos es muy variable, en gran medida por el mecanismo que suprime el dolor (analgesia) y que reside en el sistema nervioso central. Este sistema de supresión del dolor consta de tres componentes fundamentales.

- La *sustancia gris periacueductal* del mesencéfalo y la de la porción rostral de la protuberancia reciben aferencias de las vías ascendentes del dolor, además de proyecciones descendentes desde el hipotálamo y otras regiones del postencéfalo.
- El *núcleo magno del rafe* (serotonina) y el *núcleo paragigantocelular reticular* (noradrenalina) del bulbo reciben aferencias de la sustancia gris periacueductal y se proyectan hacia neuronas del asta dorsal de la médula.
- Las *interneuronas encefalínicas* del asta dorsal reciben aferencias de los axones descendentes serotoninérgicos del núcleo magno del rafe, que establecen contacto sináptico directo con las fibras aferentes del dolor, causando una inhibición presináptica y postsináptica de la señal de entrada. Se cree que este efecto está mediado por el bloqueo de los canales de calcio en la membrana de la terminación de la fibra sensitiva.

Sistema de opioides cerebrales: endorfinas y encefalinas

Las neuronas de la sustancia gris periacueductal y del núcleo magno del rafe (no las neuronas noradrenérgicas reticulares del bulbo)

poseen *receptores opioides* en la superficie de su membrana que, cuando reciben el estímulo de un opiáceo administrado por vía exógena (analgésico) o de un neurotransmisor opioide endógeno (endorfinas y encefalinas) del cerebro, activan el circuito de supresión del dolor y reducen la percepción de este.

La sensación de dolor es inhibida por determinados estímulos táctiles

La activación de las fibras sensitivas táctiles grandes, de conducción rápida, de las raíces dorsales parece suprimir la transmisión de las señales dolorosas en el asta dorsal, probablemente a través de circuitos inhibidores laterales. Estos circuitos, aunque no se conocen bien, explican probablemente el alivio del dolor que se obtiene con la *acupuntura* o simplemente frotando la piel próxima al estímulo doloroso.

Alivio del dolor por estimulación eléctrica

Para reducir el dolor crónico se han empleado electrodos estimulantes que se implantan en las columnas dorsales de la médula espinal o que se colocan por vía estereotáctica en el tálamo o en la sustancia gris periacueductal. El paciente puede regular al alza o a la baja el grado de estimulación para mantener una supresión más eficaz del dolor.

Dolor referido (p. 618)

El dolor referido suele tener su origen en señales procedentes de órganos (vísceras) o tejidos internos. Las fibras de dolor de algunos tejidos viscerales establecen sinapsis con neuronas de la médula que también reciben aferencias de dolor de regiones cutáneas. Por ejemplo, el dolor de la pared del corazón izquierdo *se refiere* en la cara izquierda de la mandíbula y del cuello o al brazo izquierdo, donde el paciente cree que se origina el dolor. Este dolor referido

significa que las señales aferentes viscerales del corazón convergen sobre las mismas neuronas medulares que reciben aferencias de la piel periférica (o bien la convergencia podría ocurrir en el tálamo).

Algunas alteraciones clínicas del dolor y de otras sensibilidades somáticas (p. 620)

- La *hiperalgesia* es la acentuación de la sensibilidad a los estímulos dolorosos. El umbral para la activación de los receptores del dolor y la generación subsiguiente de las señales dolorosas disminuye cuando ocurre un daño tisular local o se liberan localmente determinadas sustancias químicas.
- La interrupción de la perfusión sanguínea o el daño del tálamo ventrobasal (región somatosensitiva) genera el *síndrome de dolor talámico,* caracterizado al principio por la abolición de toda la sensibilidad en el lado contralateral. La sensibilidad puede recuperarse pasadas unas semanas o meses, pero los estímulos se localizan mal y resultan casi siempre dolorosos. Al final, se alcanza un estado en el que la estimulación de la piel, incluso mínima, causa un dolor insoportable, fenómeno conocido como *hiperpatía.*
- La infección por el virus del *herpes zóster* de un ganglio raquídeo o de un ganglio sensitivo de un nervio craneal puede producir dolor segmentario y un exantema cutáneo intenso en la zona inervada por dicho ganglio.
- El dolor lancinante e intenso aparece a veces en el territorio cutáneo de distribución de uno de los tres principales ramos del nervio trigémino (o del nervio glosofaríngeo), lo que se conoce como *tic doloroso* o *neuralgia del trigémino* (o neuralgia del glosofaríngeo). A veces se debe a la compresión de un vaso sanguíneo, que se transmite a la superficie del nervio trigémino en la cavidad craneal; con frecuencia, se puede corregir en el quirófano.

- El *síndrome de Brown-Séquard* está causado por una lesión extensa de la mitad derecha o izquierda de la médula espinal, como ocurre en la hemisección. Seguidamente, se observa un conjunto característico de déficits somatosensitivos. La sección transversal del sistema anterolateral determina una pérdida *contralateral* de la sensibilidad para el dolor y la temperatura, que comienza, de forma característica, uno o dos segmentos por debajo del nivel de lesión. En el lado *ipsilateral* a la lesión, se produce una pérdida de la sensibilidad vehiculada por las columnas dorsales, que comienza en el nivel de la lesión y se extiende por todos los niveles inferiores a ella. Si la lesión afecta a varios segmentos medulares, puede darse la desaparición ipsilateral de *toda* la sensibilidad en los dermatomas correspondientes al lugar de la lesión medular. Por supuesto, estos pacientes también presentan déficits motores.

Cefalea (p. 621)

La cefalea ocurre cuando el dolor de las estructuras más profundas es referido a la superficie craneal

El origen del estímulo doloroso puede ser intracraneal o extracraneal; en este capítulo nos centramos en el foco intracraneal. El encéfalo no es sensible, por sí mismo, al dolor. Sin embargo, la duramadre y las vainas de los nervios craneales contienen receptores para el dolor que transmiten las señales que circulan por los pares craneales X y XII y entran en los niveles medulares C2 y C3. Si se dañan las estructuras somatosensitivas, el paciente experimenta una sensación de *hormigueo* o *acorchamiento.* Las excepciones, como se ha expuesto anteriormente, son los tics dolorosos y el síndrome de dolor talámico.

Cefalea de origen intracraneal

La compresión de los senos venosos y el estiramiento de la duramadre o de los vasos sanguíneos y los nervios craneales que atraviesan la duramadre produce la cefalea. Cuando se ven afectadas las estructuras situadas por encima de la tienda del cerebelo, el dolor se refiere en la porción central de la cabeza, mientras que la lesión de las estructuras infratentoriales causa cefaleas occipitales.

La *inflamación meníngea* ocasiona, de modo característico, un dolor en toda la cabeza. De la misma manera, si se extrae una pequeña cantidad de líquido cefalorraquídeo (incluso 20 ml) y el paciente no está tumbado, la gravedad hace que el cerebro se «hunda», lo que da lugar a un estiramiento de las meninges, los vasos sanguíneos y los pares craneales, lo que origina una cefalea difusa. Se cree que la cefalea que sigue a una borrachera está causada por la irritación tóxica directa del alcohol y los productos de oxidación sobre las meninges.

Las *cefaleas migrañosas* parecen ser el resultado de fenómenos vasculares, aunque todavía no se conoce bien su mecanismo. Las emociones desagradables y prolongadas o la ansiedad pueden provocar un espasmo en las arterias cerebrales, susceptible de originar un dolor inducido por isquemia. En casos con espasmo e isquemia prolongados, la capa muscular del vaso sanguíneo afectado puede perder su capacidad para mantener el tono normal. La pulsación de la sangre circulante estira (dilata) y relaja de forma alternativa la pared vascular, lo cual estimula los receptores para el dolor situados en dicha pared o en las meninges que rodean los puntos de entrada de los vasos en el cerebro o en el cráneo. El resultado es una cefalea intensa.

Cefalea de origen extracraneal (p. 622)

La tensión emocional puede hacer que los músculos de la cabeza, sobre todo aquellos que se insertan en el cuero cabelludo y en el cuello, se tornen espásticos e irriten los puntos de inserción. La irritación de las estructuras nasales y paranasales puede originar una «cefalea sinusal». La dificultad para el enfoque ocular da lugar a una contracción excesiva del músculo ciliar y de los músculos de la cara, como sucede cuando una persona se esfuerza por aguzar el foco sobre el objeto en cuestión. Esta contracción puede originar un dolor ocular y facial que suele conocerse como cefalea por esfuerzo ocular.

Sensibilidad térmica (p. 622)

Receptores térmicos y su excitación

- Los *receptores para el dolor* solo se estimulan con el frío o el calor extremos y, en estos casos, se percibe una sensación de dolor y no térmica.
- Según se cree, los *receptores para el calor* son terminaciones nerviosas libres, ya que las señales de calor son transmitidas por fibras sensitivas de tipo C.
- El *receptor para el frío* se ha reconocido como una pequeña terminación nerviosa, cuyos extremos sobresalen en la cara basal de las células basales de la epidermis. Las señales de estos receptores son transmitidas por fibras sensitivas de tipo Aδ. El número de receptores para el frío es de 3 a 10 mayor que los del calor.

Activación de los receptores para el frío y el calor por temperaturas en el intervalo de 7 a 50 °C (p. 622)

Las temperaturas inferiores a 7 °C y las superiores a 50 °C activan los receptores para el dolor; estos dos extremos se perciben como un dolor intenso, y no como frío o calor. La temperatura máxima de activación de los receptores para el frío se aproxima a los 24 °C, y la del calor, a unos 45 °C. Tanto los receptores para el frío como para el calor se estimulan con temperaturas situadas en el intervalo de 31 a 43 °C.

Cuando un receptor para el frío se somete a un descenso térmico brusco, al principio recibe una estimulación poderosa. Pasados unos segundos, la generación de potenciales de acción disminuye de forma espectacular. No obstante, el descenso en la descarga continúa de forma más lenta durante una media hora, lo que significa que los

receptores para el frío y el calor responden a la *temperatura estacionaria* y a los *cambios de temperatura*. Así se explica por qué una temperatura exterior fría se «percibe» mucho más fría al principio si uno viene de un entorno caliente.

El mecanismo estimulador de los receptores térmicos está relacionado, al parecer, con los cambios en el metabolismo de la fibra nerviosa inducidos por la variación de temperatura. Con cada variación de la temperatura de 10 °C, la velocidad de las reacciones químicas intracelulares experimenta aproximadamente un cambio doble.

La densidad de los receptores térmicos en la superficie de la piel es bastante pequeña, por lo que las variaciones de temperatura, si afectan solo a una pequeña región, no se detectan con la misma eficacia que aquellas que actúan sobre una superficie cutánea amplia. Si se estimula todo el cuerpo, pueden detectarse cambios térmicos tan pequeños como 0,01 °C. Las señales térmicas son transmitidas al sistema nervioso central en paralelo con las del dolor.

Unidad X: El sistema nervioso: B. Los sentidos especiales

Capítulo 50: El ojo: I. Óptica de la visión
Capítulo 51: El ojo: II. Función receptora y nerviosa de la retina
Capítulo 52: El ojo: III. Neurofisiología central de la visión
Capítulo 53: El sentido de la audición
Capítulo 54: Los sentidos químicos: gusto y olfato

Capítulo 50: El ojo: I. Óptica de la visión

Principios físicos de la óptica (p. 627)

- La luz viaja a través de los objetos transparentes a *menor velocidad* de lo que lo hace a través del aire. El *índice de refracción* de una sustancia transparente es el cociente entre la velocidad de la luz en el aire y la velocidad en ese material transparente.
- El sentido de la luz es siempre *perpendicular* al plano del frente de onda. Cuando una onda luminosa atraviesa una superficie angulada, se refracta (dobla) con un cierto ángulo si los índices de refracción de los dos medios son diferentes. El grado de refracción depende del índice de refracción del material de barrera y del ángulo con el que incide la luz.

Aplicación de los principios de la refracción a las lentes

- Una lente *convexa concentra* los rayos de luz. Los rayos de luz que atraviesan el perímetro de la lente se doblan (refractan) hacia los que atraviesan la región central (hasta volverse perpendiculares al frente de onda). Se dice que los rayos de luz *convergen.*
- Una lente *cóncava dispersa* los rayos de luz. En el perímetro de la lente, las ondas luminosas se refractan, de manera que viajan perpendiculares al frente de onda, o interfaz, y se doblan, desviándose de las que atraviesan la región central. Este fenómeno se llama *divergencia.*
- La *distancia focal* de una lente es la situada más allá de una lente convexa, en la que los rayos de luz paralelos convergen en un punto común.
- Cada foco puntual de luz situado delante de una lente convexa se concentra al otro lado de la lente, alineado con su

centro, es decir, el objeto se ve boca abajo e invertido de izquierda a derecha.

- Una lente con mayor poder de refracción produce una flexión más acusada de los rayos de luz. La unidad de medida del poder de refracción es la *dioptría.* Una lente esférica (o convexa) que converja los rayos de luz paralelos en un punto situado 1 m más allá de la lente posee un poder de refracción de +1 dioptría; una lente con poder de refracción de +2 dioptrías enfoca la luz a 0,5 m.

Óptica del ojo (p. 630)

El ojo, desde el punto de vista óptico, se asemeja a una cámara fotográfica. Posee una lente, una apertura variable (la pupila) y la retina, que se corresponde con la película. El sistema de lentes del ojo enfoca una imagen invertida (boca abajo) sobre la retina. Sin embargo, la imagen se percibe correctamente, porque el cerebro está entrenado para considerar como normal una imagen invertida.

La acomodación es un cambio en la forma del cristalino que permite que el ojo enfoque los objetos cercanos

Cuando se desvía la mirada de un objeto lejano a otro próximo, aparece el proceso de *acomodación,* que: 1) aumenta la convexidad del cristalino; 2) estrecha el diámetro de la pupila, y 3) produce una aducción (vergencia) de los dos ojos. Si el cristalino se encuentra en un estado «relajado», sin que se ejerza ninguna tensión en los bordes de su cápsula, adopta una forma casi esférica en virtud de sus propiedades elásticas intrínsecas. Cuando las fibras inelásticas de la zónula, adheridas al perímetro del cristalino, se tensan y traccionan radialmente desde su inserción en el músculo ciliar *inactivo,* el cristalino se vuelve relativamente plano o menos convexo. Si *se activa* el músculo ciliar por las *fibras parasimpáticas* posganglionares del nervio motor ocular común, se contraen las fibras circulares del músculo ciliar, que producen una acción de tipo esfinteriano relajando la tensión sobre las fibras zonulares y permitiendo una mayor convexidad del cristalino como consecuencia de su elasticidad inherente. Con ello aumenta la capacidad de refracción y el ojo puede enfocar los objetos cercanos. Al mismo tiempo, el músculo esfínter de la pupila se activa, se contrae la pupila y se produce una desviación interna de ambos ojos.

La presbicia es la pérdida de acomodación del cristalino

Cuando se envejece, el cristalino empieza a perder sus propiedades elásticas intrínsecas y responde peor, volviéndose menos capaz de enfocar los objetos cercanos. Este trastorno *(presbicia)* se corrige con gafas de lectura, diseñadas para aumentar los objetos cercanos, o con lentes bifocales, en las que la parte superior aumenta la visión lejana, y la inferior, la capacidad de refracción, a fin de mejorar la visión de cerca.

El diámetro de la pupila también contribuye a la acomodación

La máxima profundidad de enfoque posible se produce cuando la pupila es extremadamente pequeña. Al entrecerrar los ojos se reduce el orificio pupilar y mejora la nitidez de la imagen; con una apertura muy pequeña, casi todos los rayos luminosos pasan a través del centro del cristalino, y estos rayos más centrales están siempre enfocados.

Errores de refracción (p. 632)

- La *emetropía* se refiere al estado normal del ojo. Cuando el músculo ciliar se encuentra completamente relajado, todos los objetos alejados se enfocan con nitidez en la retina.
- La *hipermetropía* se debe a que el globo ocular es demasiado corto desde su parte anterior a la posterior, o el sistema de lente es demasiado débil, por lo que los rayos de luz son enfocados detrás de la retina; este trastorno se corrige con una lente convexa.
- La *miopía* se debe a que el globo ocular se alarga de delante hacia atrás y, por eso, los rayos de luz se enfocan delante de la retina, o bien a un poder de refracción excesivo del cristalino; este trastorno se corrige con una lente cóncava, que disminuye la refracción y ocasiona una divergencia de los rayos de luz incidentes.
- El *astigmatismo* se debe a diferencias considerables en la curvatura de los diferentes planos oculares. Así, la curvatura

en el plano vertical del ojo puede ser bastante menor que la horizontal. El resultado es que los rayos de luz que inciden en el ojo desde direcciones diferentes se enfocan en puntos diferentes. Para corregir este trastorno se necesita una *lente cilíndrica.* Sin gafas, una persona con astigmatismo nunca ve las cosas enfocadas.

- El *queratocono* es un trastorno causado por una forma extraña de la córnea, que sobresale mucho a un lado y provoca un problema de refracción grave que no puede corregirse con una sola lente. La mejor solución pasa por una lente de contacto, adherida a la superficie corneal. La lente se esmerila para compensar la protrusión de la córnea, de manera que la cara anterior de la lente de contacto se transforma en una superficie de refracción mucho más uniforme y eficaz.
- Las *cataratas* se deben a la opacidad que se forma en una parte del cristalino. El tratamiento de elección es la extracción del cristalino y su sustitución por una lente artificial.

La mayor agudeza visual se produce en la fóvea de la retina (p. 634)

La *fóvea* se compone enteramente de conos fotorreceptores, cada uno con un diámetro aproximado de 1,5 μm. La agudeza visual normal de las personas facilita la discriminación entre dos puntos de luz si estos se encuentran separados en la retina por un arco mínimo de 25 s.

El diámetro normal de la fóvea es de unos 0,5 mm, lo que significa que la agudeza máxima se concentra en un campo visual menor de 2°. El descenso de la agudeza fuera de la fóvea se debe, en parte, a la presencia de bastones mezclados con conos y a la unión de algunos bastones y conos a las mismas células ganglionares.

Los optotipos para explorar la agudeza visual suelen colocarse a unos 6 m (20 pies) de la persona examinada. Si se reconocen las

letras de un determinado tamaño a 6 m, se dice que la visión de esa persona es de 20/20. Si, a 6 m, la persona solo ve letras que deberían verse a 60 m, se dice que tiene una visión de 20/200.

Determinación de la distancia de un objeto al ojo: «percepción de la profundidad» (p. 635)

Si se conoce el tamaño de un objeto, el cerebro puede calcular su distancia con respecto al ojo. Si una persona mira a un objeto remoto sin mover los ojos, no ocurre ningún *movimiento de paralaje.* Sin embargo, si la cabeza se desplaza de un lado a otro, los objetos próximos se mueven rápidamente a través de la retina, mientras que los lejanos lo hacen muy poco o nada.

La *visión binocular* también ayuda a determinar la distancia de un objeto. Dado que los ojos suelen estar separados unos 5 cm, un objeto situado a 2,5 cm del puente de la nariz sería visto por una pequeña parte de la retina periférica de ambos ojos. En cambio, la imagen de un objeto situado a 6 m incide en puntos prácticamente correspondientes del centro de cada retina. Este tipo de paralaje binocular (estereopsia) permite establecer con precisión las distancias con relación al ojo.

Sistema humoral del ojo: líquido intraocular (p. 635)

- El *humor vítreo* se encuentra entre el cristalino y la retina, y es un cuerpo más gelatinoso que líquido. Las sustancias pueden difundir a su través, pero el movimiento o flujo de este líquido es mínimo.
- El *humor acuoso* es un líquido acuoso secretado por el epitelio de los procesos ciliares del cuerpo ciliar a una tasa de 2 a 3 μl/min. Este líquido migra entre los ligamentos de sujeción del cristalino y atraviesa la pupila para alcanzar la cámara anterior del ojo (situada entre el cristalino y la córnea). Desde aquí, el líquido fluye hasta el ángulo formado por la córnea y el iris, y luego atraviesa una malla trabecular, entrando en el *conducto de Schlemm,* que desemboca directamente en las venas extraoculares.

La *presión intraocular* normal es de unos 15 mmHg, y varía entre 12 y 20 mmHg. De ordinario, puede emplearse un tonómetro para medir la presión intraocular. Este aparato se compone de una pequeña pletina que se coloca sobre la córnea anestesiada. Se aplica una ligera fuerza sobre la pletina, que desplaza la córnea hacia dentro, y se calibra la distancia interna recorrida en forma de presión intraocular.

El *glaucoma* es un trastorno en el que la presión intraocular puede alcanzar cifras peligrosamente elevadas (del orden de 60 a 70 mmHg). A medida que la presión asciende por encima de 20 a 30 mmHg, los axones de las células ganglionares de la retina que forman el nervio óptico se comprimen; se limita así el flujo axónico, lo que en ocasiones provoca un daño permanente de la neurona originaria. La compresión de la arteria central de la retina también puede producir una muerte neuronal en la retina. El glaucoma se puede tratar con colirios oculares, que reducen la secreción del

humor acuoso o que aumentan su absorción. Si la farmacoterapia fracasa, se aplican intervenciones quirúrgicas para abrir los espacios trabeculares o para drenar directamente la malla trabecular hacia los espacios subconjuntivales situados fuera del globo ocular.

Capítulo 51: El ojo: II. Función receptora y nerviosa de la retina

Anatomía y función de los elementos estructurales de la retina (p. 639)

La retina se compone de 10 capas o estratos celulares

Las capas de la retina se enumeran de forma secuencial, comenzando por la más externa (es decir, la más alejada del centro del globo ocular; **fig. 51-1**):

1. Capa pigmentaria.
2. Capa fotorreceptora de conos y bastones.
3. Membrana limitante externa.
4. Capa nuclear externa que contiene cuerpos celulares de bastones y conos.
5. Capa plexiforme externa.
6. Capa nuclear interna.
7. Capa plexiforme interna.
8. Capa ganglionar.
9. Capa de fibras del nervio óptico.
10. Membrana limitante interna.

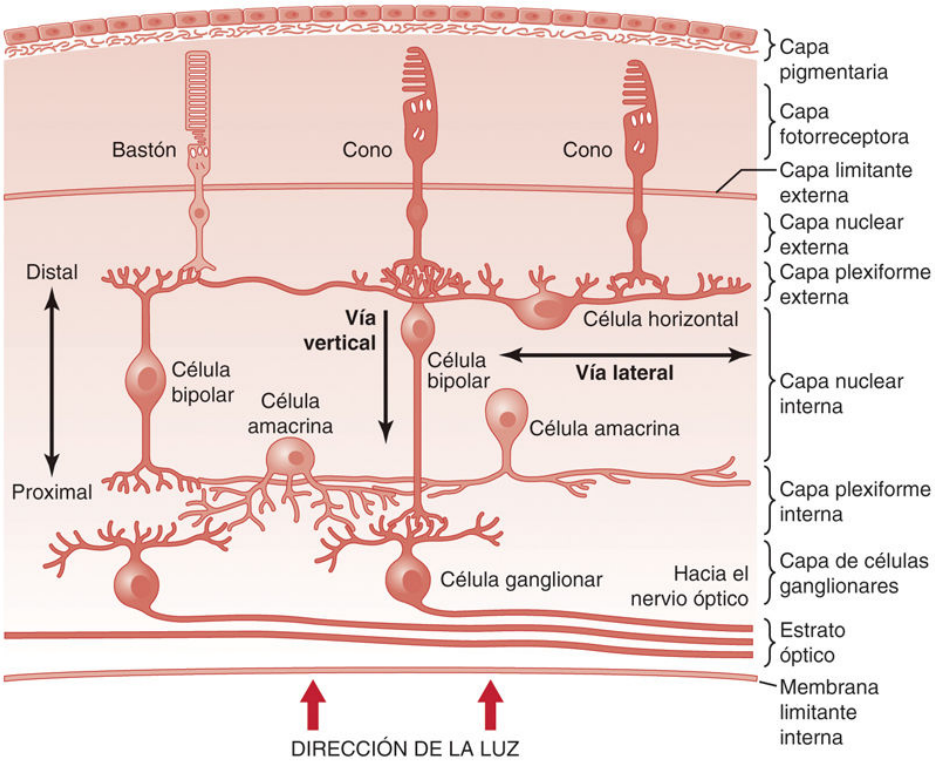


FIGURA 51-1 Capas de la retina.

Cuando la luz atraviesa el sistema ocular de lentes, encuentra primero la membrana limitante interna, las fibras del nervio óptico y la capa de células ganglionares; luego prosigue por las demás capas hasta alcanzar los receptores (conos y bastones). La *fóvea* es una región especializada, de aproximadamente 1 mm^2, situada en el centro de la retina. Dentro del centro de la fóvea existe una zona, denominada *fóvea central,* con un diámetro de 0,3 mm; esta es la región donde la agudeza visual alcanza el máximo; solo contiene conos. Además, las capas subyacentes de la retina –a lo largo de las fibras del nervio óptico y de los vasos sanguíneos– se desplazan lateralmente para facilitar el acceso más directo posible de la luz incidente a los conos.

Los bastones y los conos son componentes esenciales de los fotorreceptores

Cada fotorreceptor se compone de: 1) un segmento externo; 2) un segmento interno; 3) una región nuclear, y 4) el cuerpo o terminal

sináptico. Los receptores se denominan *bastones* o *conos,* debido a su forma (v. **fig. 51-1**).

El fotopigmento sensible a la luz *rodopsina* se localiza en el segmento externo del bastón, mientras que el del cono contiene un material parecido, un pigmento sensible a los colores, denominado *fotopsina.* Estos fotopigmentos son proteínas incorporadas a un conjunto apilado de discos membranosos en el segmento externo del receptor; representa un repliegue de la membrana celular externa. Los segmentos internos de los bastones y conos son similares y contienen componentes y orgánulos citoplásmicos comunes a otros somas neuronales. Cada núcleo del fotorreceptor se continúa con su propio segmento interno, pero la membrana limitante externa de la retina establece una separación o frontera incompleta entre la capa de los segmentos internos y la capa de los núcleos fotorreceptores (capa nuclear externa).

El *cuerpo sináptico* contiene mitocondrias, vesículas sinápticas y otras estructuras, habituales en las terminaciones axónicas del cerebro. El pigmento negro *melanina* reduce la reflexión de la luz en el globo ocular. La importancia de este pigmento se reconoce mejor por su ausencia en las personas con *albinismo,* que casi nunca alcanzan una agudeza visual mayor de 20/100. La capa de pigmento también almacena grandes cantidades de vitamina A, empleadas en la síntesis de los pigmentos visuales.

La arteria central de la retina y la coroides aportan el riego sanguíneo de la retina

La *arteria central de la retina* irriga solo las capas más internas (desde los axones de las células ganglionares hasta la capa nuclear interna). Las capas más externas de la retina son perfundidas mediante difusión desde la *coroides,* tejido muy vascularizado que se sitúa entre la esclerótica y la retina.

Cuando una persona sufre un desprendimiento de retina, la línea de separación ocurre entre la retina nerviosa y el epitelio pigmentario. Dada la perfusión independiente de las capas internas de la retina a través de la arteria central, la retina sobrevive varios

días y puede resistirse a la degeneración funcional si se consigue su aposición normal al epitelio pigmentario en el quirófano.

Fotoquímica de la visión (p. 641)

Ciclo visual rodopsina-retinal y excitación de los bastones

La rodopsina se descompone por la energía lumínica

El fotopigmento *rodopsina* de los bastones *(púrpura visual)* se concentra en la porción del segmento externo que sobresale hacia la capa pigmentaria. Esta sustancia es una combinación de la proteína *escotopsina* y del pigmento carotenoide *retinal* o, más concretamente, 11-*cis*-retinal. Cuando la rodopsina absorbe la energía lumínica, el retinal se transforma en su configuración todo-*trans* y comienzan a separarse los componentes retinal y escotopsina. Tras una serie de reacciones extraordinariamente rápidas, el componente retinal se transforma en lumirrodopsina, metarrodopsina I, metarrodopsina II y, por último, escotopsina; y se escinde el todo-*trans*-retinal. Durante este proceso, se cree que la metarrodopsina II provoca cambios en la membrana del bastón que conducen a la transmisión de los impulsos eléctricos por la retina.

Regeneración de la rodopsina

En la primera etapa de regeneración de la rodopsina, el todo-*trans*-retinal se convierte en 11-*cis*-retinal, que se combina en seguida con la escotopsina para dar la rodopsina. Una segunda vía de formación de la rodopsina se basa en la conversión del todo-*trans*-retinal en todo-*trans*-retinol, una forma de vitamina A. El retinol se convierte por vía enzimática en 11-*cis*-retinol y luego en 11-*cis*-retinal, que se combina con la escotopsina para dar rodopsina. Si la retina contiene un exceso de retinal, se transforma en vitamina A, disminuyendo así la cantidad total de rodopsina. Las personas con carencia de vitamina A experimentan *ceguera nocturna* porque los bastones son los fotorreceptores que más se utilizan en condiciones de iluminación crepuscular y la formación de rodopsina disminuye de

forma espectacular por la ausencia de vitamina A. Este trastorno a veces se revierte en 1 h o menos mediante la inyección intravenosa de vitamina A.

Excitación del bastón cuando la luz activa la rodopsina (p. 642)

Los bastones siguen un comportamiento muy distinto a otros receptores neurales. En la oscuridad (sin ninguna estimulación lumínica), las membranas del segmento externo de los bastones son «permeables» al sodio, es decir, los iones sodio *entran* en el segmento externo y cambian el potencial de membrana desde el valor característico de –70 a –80 mV, hallado en los receptores sensitivos, hasta un valor más positivo de –40 mV. Esta se denomina corriente de sodio o «corriente oscura» y hace que se libere una pequeña cantidad de transmisor en la oscuridad. Cuando la luz incide en el segmento externo del bastón, las moléculas de rodopsina experimentan la serie de reacciones expuesta con anterioridad, lo que *reduce* la conductancia del sodio por el segmento externo y también la corriente oscura. Algunos iones sodio siguen siendo bombeados fuera de la membrana celular, lo que provoca que el interior de la célula se *hiperpolarice* y se detenga el flujo del transmisor.

Cuando la luz incide sobre un fotorreceptor, la hiperpolarización transitoria de los bastones alcanza el máximo en unos 0,3 s y dura más de 1 s. La magnitud del potencial de receptor es proporcional al *logaritmo* de la intensidad lumínica. Este hecho reviste enorme significado funcional, porque permite que el ojo discrimine la intensidad lumínica en un intervalo muchos miles de veces superior al teórico. Todo ello es consecuencia de una cascada química extremadamente sensible que multiplica casi un millón de veces los efectos estimuladores de la siguiente manera. La rodopsina activada (metarrodopsina II) actúa, a modo de enzima, activando numerosas moléculas de *transducina,* una proteína que se encuentra también en la membrana de los discos del segmento externo. La transducina

activada activa la *fosfodiesterasa,* enzima que hidroliza de inmediato múltiples moléculas de *monofosfato de guanosina cíclico*. Esta pérdida de monofosfato de guanosina cíclico hace que se cierren muchos canales de sodio, con lo que el potencial de membrana se va volviendo cada vez más negativo (hiperpolarizado). En el plazo de 1 s, la metarrodopsina II se inactiva y toda la cascada revierte: el potencial de membrana se torna más despolarizado a medida que se vuelven a abrir los canales de sodio, y el sodio, una vez más, penetra en el segmento externo al restablecerse la corriente oscura. Los conos se comportan de forma parecida, pero el factor de amplificación es entre 30 y 300 veces menor que el de los bastones.

Fotoquímica de la visión de los colores por los conos (p. 644)

Como sucede con los bastones, la transducción fotoquímica en los conos depende de una opsina y de un retinal. La opsina de los conos se denomina *fotopsina,* y su composición química es distinta a la de la rodopsina, mientras que el componente retinal es exactamente el mismo que el de los bastones. Existen tres tipos de conos, caracterizados cada uno por una fotopsina diferente con una sensibilidad máxima a una longitud de onda determinada de la luz, en la porción azul, verde o roja del espectro lumínico.

Adaptación a la luz y a la oscuridad (p. 644)

Si se efectúa una exposición de varios minutos a una luz brillante, un porcentaje considerable de las sustancias fotoquímicas de los bastones y de los conos disminuye y gran parte del retinal se transforma en vitamina A, lo que reduce la sensibilidad global a la luz (un proceso que se conoce como *adaptación a la luz*). Por el contrario, si una persona permanece durante varios minutos en la oscuridad, las opsinas y el retinal se convierten de nuevo en pigmentos fotosensibles. Además, la vitamina A se transforma en retinal, aportando aún más pigmento fotosensible (lo que se

denomina *adaptación a la oscuridad*). Este proceso tiene lugar cuatro veces más deprisa en los conos que en los bastones, pese a que los primeros resulten menos sensibles a la oscuridad. Los conos cesan de adaptarse a los pocos minutos, mientras que los bastones, con una adaptación más lenta, continúan haciéndolo durante minutos u horas, y su sensibilidad aumenta dentro de un amplio espectro.

La adaptación puede ocurrir, asimismo, a través de cambios del tamaño pupilar, que puede variar del orden de 30 veces en una fracción de segundo. Los circuitos existentes dentro de la retina y del cerebro también presentan una adaptación neural. Cuando aumenta la intensidad lumínica, también lo hace la transmisión desde la célula bipolar hasta la célula horizontal, la célula amacrina y la célula ganglionar. A pesar de que esta última adaptación es menos potente que los cambios pupilares, la adaptación neural, como la pupilar, ocurre con rapidez.

La utilidad de la adaptación a la luz y a la oscuridad permite que el ojo experimente cambios de sensibilidad por factores de hasta 500.000 a 1 millón. Esta capacidad puede reconocerse cuando, desde un ambiente muy iluminado, se pasa a una sala oscura. La sensibilidad de la retina es baja, porque está adaptada a la luz y en una habitación oscura se ve poco. Cuando se produce la adaptación a la oscuridad, la visión en esas condiciones mejora. Se cree que la intensidad de la luz solar es 10.000 millones de veces mayor que la intensidad de la luz en una noche estrellada. Sin embargo, el ojo puede operar, hasta cierto punto, en ambas condiciones, debido a su enorme margen de adaptación.

Visión en color (p. 645)

Mecanismo tricolor para la detección del color

La sensibilidad espectral de los tres tipos de conos depende de las curvas de absorción de la luz de los tres pigmentos respectivos. Todo el color visible (aparte del azul, verde o rojo) es el resultado de la estimulación combinada de dos o más tipos de conos. El sistema nervioso interpreta como color la relación entre la actividad de los tres tipos. Se interpreta como luz blanca una estimulación equivalente de los conos azules, verdes y rojos.

Si se modifica el color de la luz que ilumina una escena, la tonalidad de su color no se altera sustancialmente. Este principio se conoce como *constancia del color,* cuyo mecanismo reside, según se cree, en la corteza visual primaria.

Cuando falta un tipo concreto de cono de la retina, no se logran distinguir ciertos colores. Una persona sin conos rojos sufre *protanopía.* El espectro global se acorta por el extremo largo de la longitud de onda cuando faltan los conos rojos. La ceguera para los colores rojo y verde es un defecto genético de los hombres transmitido por las mujeres. Los genes del cromosoma X codifican los conos respectivos. Este defecto es raro en las mujeres, porque posee dos cromosomas X y casi siempre disponen de una copia normal del gen.

Función nerviosa de la retina (p. 646)

Circuitos nerviosos de la retina

- Los *fotorreceptores (bastones y conos)* transmiten señales a la capa plexiforme externa, en la que entablan sinapsis con las células bipolares y horizontales.
- Las *células horizontales* transmiten señales en sentido horizontal desde los bastones y los conos a las células bipolares.
- Las *células bipolares* transmiten señales verticalmente desde los bastones, los conos y las células horizontales a la capa plexiforme interna, donde forman sinapsis con las células ganglionares y amacrinas.
- Las *células amacrinas* transmiten señales en dos direcciones, ya sea directamente desde las células bipolares a las ganglionares u horizontalmente dentro de la capa plexiforme interna a otras células amacrinas.
- Las *células ganglionares* transmiten señales desde la retina a través del nervio óptico al encéfalo.

En la fóvea, las señales que provienen de un cono pasan a través de una célula bipolar y hacia una ganglionar. La señal es modificada por las células horizontales, que transmiten señales inhibidoras lateralmente en la capa plexiforme externa, y por las células amacrinas, que las transmiten en sentido lateral en la capa plexiforme interna.

En las zonas más periféricas de la retina, donde abundan más los bastones, las señales de varios fotorreceptores pueden converger sobre una única neurona bipolar, cuya salida podría dirigirse únicamente a una célula amacrina que se proyecta después hasta una célula ganglionar. Esta constituye la vía de la visión pura con los bastones. Las células horizontales y amacrinas proporcionan una conectividad lateral.

Los neurotransmisores presentes en la retina son el glutamato (utilizado por los bastones y los conos) y el ácido γ-aminobutírico, la glicina, la dopamina, la acetilcolina y las indolaminas (utilizadas por las células amacrinas). No está claro el transmisor que utilizan las células horizontales, bipolares o interplexiformes.

Las señales de los fotorreceptores a las células ganglionares son transmitidas por *conducción electrotónica.* La célula ganglionar es la única neurona de la retina capaz de generar un potencial de acción, lo que garantiza que las señales de la retina reflejen exactamente la intensidad lumínica, y ello confiere una mayor flexibilidad a las normas de la retina en su respuesta.

Inhibición lateral para potenciar el contraste visual: función de las células horizontales

Las prolongaciones de las células horizontales conectan lateralmente con los cuerpos sinápticos de los fotorreceptores y las dendritas de las células bipolares. Los fotorreceptores situados en el centro de un haz de luz reciben la estimulación máxima, mientras que los periféricos son inactivados por las células horizontales, que también se activan por el haz luminoso. Se dice que el *entorno* se inhibe, mientras que la región central se *excita,* lo que define la base de la potenciación del contraste visual. Las células amacrinas también pueden contribuir a potenciar el contraste a través de sus proyecciones laterales hacia la capa plexiforme interna.

Existen dos tipos de células bipolares

Algunas células bipolares se despolarizan cuando la luz estimula sus conos y bastones, mientras que otras se hiperpolarizan. Así pues, la mitad de las células bipolares pueden transmitir señales inhibidoras y la otra mitad transmiten señales excitadoras; este fenómeno puede proporcionar un segundo mecanismo de inhibición lateral.

Células amacrinas y sus funciones

A través de métodos morfológicos e histoquímicos se han identificado unas 30 clases de células amacrinas. Algunas responden enérgicamente al comienzo de la estimulación visual, otras al apagado y otras a la iluminación y al apagado. Existe un tipo celular que solo responde a los estímulos en movimiento. Las células amacrinas ayudan así a analizar las señales visuales antes de que abandonen la retina.

Células ganglionares y fibras del nervio óptico (p. 649)

La retina contiene aproximadamente 1,6 millones de células ganglionares, 100 millones de bastones y 3 millones de conos. Esto significa que sobre cada célula ganglionar de la retina convergen, por término medio, 60 bastones y 2 conos. Los primeros estudios en gatos describieron tres tipos de células ganglionares, denominadas W, X e Y.

- *Las células ganglionares W (40%)* tienen un diámetro del soma de 10 μm y transmiten potenciales de acción a una velocidad de 8 m/s. Estas células reciben casi todas sus aferencias de los bastones (a través de las células bipolares y amacrinas) y su campo dendrítico es relativamente amplio. Al parecer, las células ganglionares W son muy sensibles a los movimientos en el campo visual y posiblemente se ocupan de la adaptación visual a la oscuridad.
- Las *células ganglionares X (55%)* tienen un diámetro del soma comprendido entre 10 y 15 μm y la velocidad de conducción se aproxima a 14 m/s. Estas células poseen campos dendríticos relativamente pequeños, por lo que representan lugares concretos del campo visual. Cada célula X recibe señales de al menos un cono, por lo que esta clase de célula probablemente se ocupe de la visión en color.
- Las *células ganglionares Y (5%)* tienen diámetros del soma de hasta 35 μm y conducen con una velocidad aproximada de

50 m/s. Su campo dendrítico es amplio y responden con rapidez a los cambios en la intensidad o el movimiento en cualquier lugar del campo visual, pero no con exactitud. Según se cree, ofrecen las pistas pertinentes para que los ojos se muevan hacia los estímulos visuales de interés.

Células P y M. En los primates, incluidos los seres humanos, se utiliza una clasificación diferente de las células ganglionares de la retina. Las dos clases generales de estas células que se han estudiado más en profundidad reciben el nombre de *magnocelulares* (M) y *parvocelulares* (P). Las células M y P en los primates realizan funciones similares a las Y y X, respectivamente, en los gatos. Las distintas funciones de las células M y P se abordan en el capítulo 52.

Excitación de las células ganglionares (p. 650)

Las fibras del nervio óptico están formadas por axones de las células ganglionares. Aun cuando no sean estimuladas, estas células transmiten potenciales de acción con frecuencias que oscilan entre 5 y 40 por segundo. Así pues, las señales visuales se superponen a esta descarga de fondo.

Muchas células ganglionares son particularmente sensibles a los cambios en la intensidad de la luz. Algunas responden con una mayor descarga cuando se acentúa la intensidad lumínica y otras incrementan la descarga al reducirse la intensidad de la luz. Estos efectos obedecen a la presencia de células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes. La capacidad de respuesta a la fluctuación en la intensidad lumínica también está muy desarrollada en las regiones periféricas y foveal de la retina.

Transmisión de las señales de color por parte de las células ganglionares (p. 651)

Algunas células ganglionares son estimuladas por los tres tipos de conos. Se cree que estas células ganglionares emiten una señal luminosa «blanca». Sin embargo, la mayoría de las células ganglionares son estimuladas por la luz de una longitud de onda e inhibidas por otra. Así, la luz roja puede excitar una determinada célula ganglionar, y la verde, inhibirla; este es el *mecanismo oponente del color* y se atribuye al proceso empleado para discriminar los colores. Dado que el sustrato de este proceso está presente en la retina, el reconocimiento y la percepción del color pueden comenzar, de hecho, en la retina, en el elemento receptor sensitivo primario.

Capítulo 52: El ojo: III. Neurofisiología central de la visión

Vías visuales (p. 653)

Los axones de las células ganglionares de la retina forman el *nervio óptico.* Los axones que se originan en las mitades nasales de las retinas cruzan el *quiasma óptico* y se unen a los de la mitad temporal que pasan por la cara lateral del quiasma sin cruzarse. Los axones retinianos siguen detrás del quiasma en forma de *tracto óptico* y la mayoría termina en el *núcleo geniculado lateral dorsal.* Los axones de las neuronas geniculadas siguen discurriendo en sentido posterior en forma de *radiaciones geniculocalcarinas (ópticas)* y acaban en la *corteza visual (estriada) primaria.*

Los axones de la retina se propagan a otras regiones del encéfalo como: 1) el *núcleo supraquiasmático* del hipotálamo para el control del ritmo circadiano; 2) los *núcleos pretectales* para activar los reflejos fotomotores pupilares; 3) el *colículo superior* para el control de los movimientos oculares rápidos, y 4) el *núcleo geniculado lateral ventral,* posiblemente como ayuda para regular algunas funciones conductuales.

Funciones del núcleo geniculado lateral dorsal del tálamo

El núcleo geniculado lateral dorsal (NGLD) es una estructura laminar que consta de seis capas concéntricas situadas en el extremo del tálamo. Los axones de la retina que terminan en este núcleo provienen de la retina nasal contralateral y de la retina temporal ipsilateral, y transportan, en consecuencia, una información punto a punto del campo visual contralateral. Las fibras nasales contralaterales terminan en las capas I, II y VI, y las fibras temporales ipsilaterales, en las capas II, III y V. La información de ambos ojos sigue segregada en el núcleo geniculado lateral dorsal, al igual que las señales provenientes de las células ganglionares de la retina. Las capas I y II se denominan *magnocelulares* porque contienen neuronas bastante grandes y reciben su entrada casi

totalmente de las grandes *células ganglionares de la retina de tipo M* (**fig. 52-1**). Esta es una vía de conducción rápida, con ceguera para los colores y su transmisión punto a punto es pobre, dado que no hay muchas células ganglionares M y sus dendritas se extienden ampliamente en la retina. Las capas III a VI se denominan *parvocelulares* porque contienen una gran cantidad de neuronas bastante pequeñas que reciben señales de las *células ganglionares de la retina de tipo P* (v. **fig. 52-1**); estas células transmiten información del color y llevan una información espacial punto a punto precisa. Por tanto, la información de la retina se procesa a lo largo de al menos dos vías paralelas: 1) una corriente dorsal que transporta información de los bastones y las grandes células ganglionares (M) que dan información específica de la localización y del movimiento, y 2) una corriente ventral que transporta información del color y de la forma desde los conos y las pequeñas células ganglionares (P).

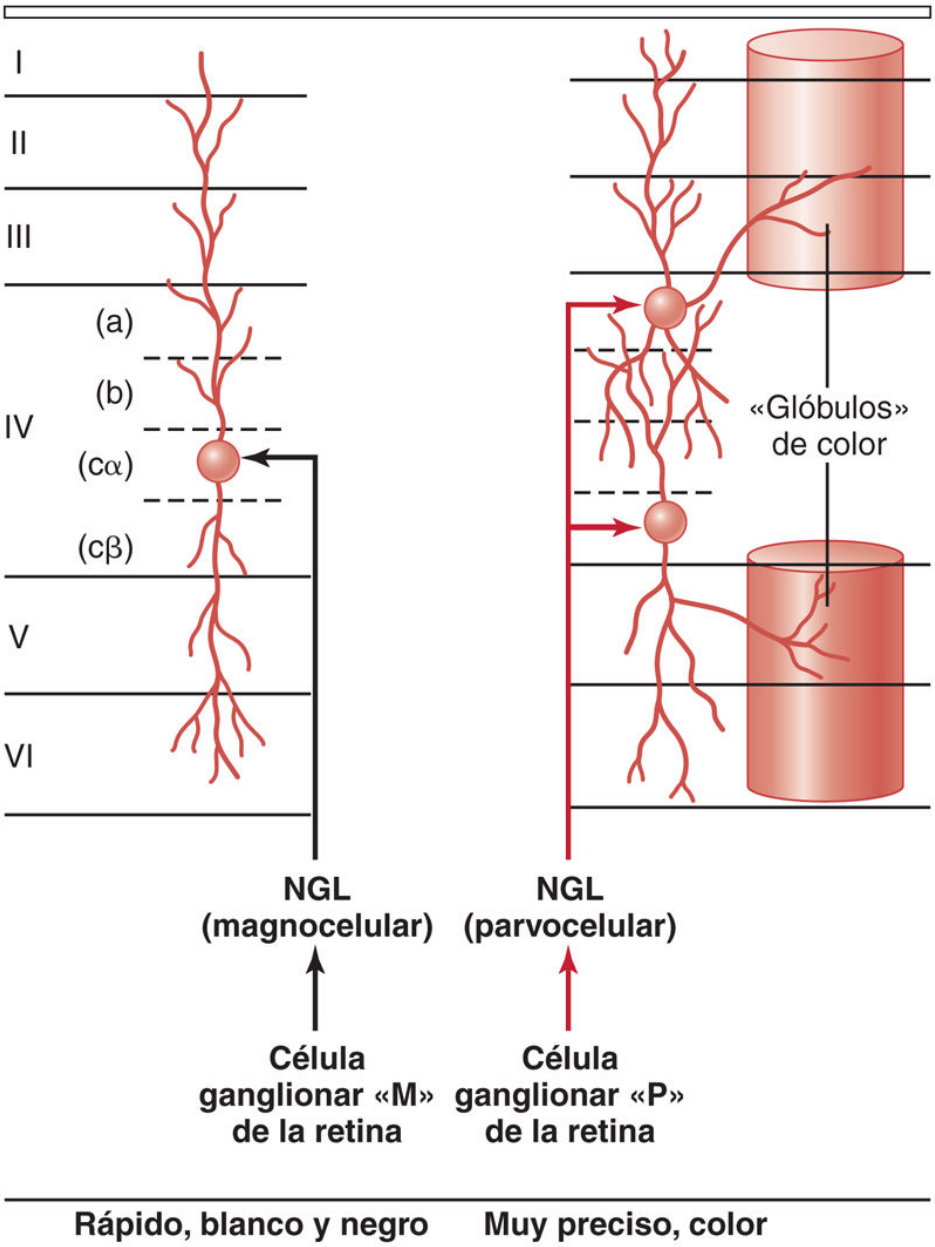


FIGURA 52-1 Las seis capas de la corteza visual primaria. Las conexiones mostradas en el *lado izquierdo* de la figura se originan en las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral (NGL) y transmiten señales visuales rápidas en blanco y negro. Las vías a la derecha proceden de las capas parvocelulares (capas III a VI) del NGL; transmiten señales que presentan detalles espaciales precisos, además del color. Obsérvense especialmente las áreas de la corteza visual llamadas *glóbulos de color,* que son necesarias para la detección de los colores.

Organización y función de la corteza visual (p. 654)

La *corteza visual primaria,* o área 17 de Brodmann, también se denomina V1. Está localizada en la cara medial del hemisferio y reviste las dos paredes del surco calcarino, cerca del polo occipital. Recibe señales visuales de cada ojo y contiene la representación de todo el campo visual contralateral: el campo visual inferior está contenido en el banco superior del surco calcarino, y el superior, en el inferior. La porción macular de la retina se representa posteriormente, cerca del polo occipital, y las señales de la retina más periférica alcanzan los territorios más anteriores.

Las *cortezas visuales secundarias* (V2 a V5), también denominadas *áreas de asociación visual,* rodean el área visual primaria y se corresponden con las áreas 18 y 19 de Brodmann, con la circunvolución temporal media y con las áreas 7a y 37 de Brodmann.

La corteza visual primaria se estructura en capas

Como todas las demás áreas de la neocorteza, la corteza visual primaria se organiza en seis capas horizontales. Las fibras geniculadas de entrada, de tipo M, terminan, principalmente, en una subdivisión de la capa IV denominada IVcα, mientras que las de tipo P terminan principalmente en las capas IVa y IVcβ.

En V1 también se observa una organización vertical en columnas

La disposición vertical de las neuronas muestra una anchura aproximada de 50 μm y se extiende por todo el espesor de la corteza, desde la superficie pial hasta la sustancia blanca subcortical. Como las señales talámicas terminan en la capa IV, se dispersan por los circuitos locales, subiendo y bajando por la columna.

Intercaladas entre las columnas se disponen las manchas de color

Estos agregados neuronales responden de manera específica a las señales de color mediadas por las columnas corticales circundantes.

Las señales visuales de ambos ojos permanecen segregadas a través de las proyecciones desde el núcleo geniculado lateral dorsal hasta V1

Las células de una columna vertical de la capa IV son las responsables principales de las aferencias de un ojo, y las neuronas de la siguiente columna adyacente responden de preferencia al otro ojo. Estas son las denominadas *columnas de dominancia ocular.*

Dos vías importantes para el análisis de la información visual (p. 656)

Las relaciones neuronales de la vía de las células M siguen una corriente más *dorsal* desde V1 hasta el área rostral adyacente 18 (V2) y, después, hasta la corteza parietal. Esta vía señaliza el «lugar de origen» del estímulo y transporta una información localizadora precisa de la imagen visual en el espacio, la forma aproximada de la imagen y su posible movimiento.

Por el contrario, la vía más *ventral,* desde V1 hasta el área V2 adyacente, y la corteza de la asociación temporal transportan la información de las células P necesaria para el análisis de los detalles visuales. Estas señales se utilizan para reconocer las texturas, las letras y las palabras, así como el color de los objetos; por tanto, determinan «en qué» consiste el objeto y su significado.

Patrones neuronales de estimulación durante el análisis de una imagen visual (p. 656)

La corteza visual detecta la orientación de las líneas y de los bordes. Anteriormente se comentó (v. capítulo 51) que una de las funciones primordiales del sistema visual es detectar el contraste, principalmente los bordes formados por líneas. Las neuronas de la capa IV de V1, denominadas *células simples,* tienen una elevada respuesta a líneas o bordes con una determinada orientación.

Otras células de V1, llamadas *células complejas,* responden a líneas o bordes con una determinada orientación, y además pueden detectar si dicha línea se desplaza en sentido lateral o vertical una distancia determinada.

Una tercera clase de célula, denominada *hipercompleja,* está localizada, principalmente, en las áreas de asociación visual. Estas células detectan las líneas o bordes con una longitud concreta, una forma angulada específica o un rasgo relativamente complejo.

Las neuronas de los diferentes tipos de la corteza visual participan en algunos circuitos organizados *en serie* y en vías, en las que la información se transmite de forma *paralela.* Estas dos categorías de organización funcional son importantes para la visión normal.

Detección del color

El color se detecta por medio del contraste. A menudo, el color contrasta con una porción blanca de la escena, que es la base del concepto de *constancia del color* expuesto en el capítulo 51. El contraste del color se detecta mediante un proceso antagónico, en el que ciertos colores excitan determinadas neuronas e inhiben otras.

La extirpación de V1 determina una pérdida de la visión consciente

Las personas con pérdida de visión consciente pueden seguir reaccionando de forma «reflexiva» a los cambios en la intensidad de la luz, los movimientos en la escena visual y los patrones generales de estimulación lumínica. Esta actividad se debe, fundamentalmente, a los centros visuales subcorticales, como los colículos superiores.

Campos visuales; campimetría (p. 657)

El campo visual, es decir, el área vista por un ojo, se divide en una porción nasal (medial) y otra temporal (lateral). La exploración del campo visual de cada ojo por separado se conoce como *campimetría.* El sujeto se fija en un solo punto del centro del campo visual, mientras un segundo punto pequeño entra y sale de dicho campo. Después, el sujeto debe precisar su localización.

En la parte del campo visual ocupada por el *disco óptico* existe una *mancha ciega.* Cualquier mancha ciega en otra porción del campo visual se denomina *escotoma.* En la *retinitis pigmentaria* degeneran partes de la retina y se deposita, en estas zonas, una cantidad excesiva del pigmento melanina. Este proceso suele iniciarse en la retina periférica y luego se propaga centralmente.

Movimientos oculares y su control (p. 657)

Para que se interprete de manera correcta una escena visual, el cerebro debe desplazar los ojos hasta una posición en que dicha escena se contemple adecuadamente. El movimiento ocular se debe a tres pares de músculos: 1) los *rectos medial* y *lateral;* 2) los *rectos superior* e *inferior,* y 3) los *oblicuos superior* e *inferior.* Los rectos medial y lateral actúan para mover los ojos lateralmente. Los rectos superior e inferior se contraen para moverlos arriba y abajo. Los músculos oblicuos actúan principalmente para hacer girar los globos oculares con el fin de mantener los campos visuales en posición vertical. Están inervados por motoneuronas de los núcleos de los pares craneales III, IV y VI. La actividad de estas motoneuronas depende de diversas áreas del encéfalo, entre ellas las células de los lóbulos

frontal, parietal y occipital; la formación reticular del tronco del encéfalo; el colículo superior; el cerebelo; y los núcleos vestibulares. Se consideran tres categorías generales de movimientos oculares: movimientos de fijación, movimientos sacádicos y movimientos de seguimiento.

Los movimientos de fijación de los ojos enfocan una parte concreta del campo visual en la fóvea

La fijación voluntaria está controlada por los campos oculares frontales, el área 8 de Brodmann y un área del lóbulo occipital que representa parte de la corteza visual secundaria (área 19).

Los movimientos sacádicos de los ojos constituyen un mecanismo formado por puntos sucesivos de fijación

Cuando los ojos saltan rápidamente de un objeto a otro, cada salto representa una *sacudida.* Estos movimientos son rápidos y el cerebro suprime la imagen visual durante el movimiento, por lo que, de ordinario, no se tiene conciencia del movimiento de un punto a otro.

Los movimientos de seguimiento permiten fijar los ojos en objetos en movimiento

El sistema regulador de los movimientos de seguimiento depende de la transmisión de la información visual hasta el cerebelo por diversas vías. Después, el cerebro activa la trayectoria del objeto y las motoneuronas correspondientes desplazan los ojos para que el objeto se mantenga enfocado en la fóvea.

Los *colículos superiores* son los principales responsables de la orientación de los ojos y de la cabeza hacia un estímulo visual (o auditivo). El campo visual se cartografía en el colículo superior de forma independiente al mapa similar creado en la corteza visual. Se piensa que esta actividad está mediada principalmente por señales provenientes de las células ganglionares de tipo M de la retina (y quizá también otras células). El colículo superior también hace que la cabeza y el cuerpo giren hacia el estímulo visual a través de sus

proyecciones descendentes por el fascículo tectoespinal. Otras aferencias sensitivas, como la audición o los estímulos somatosensitivos, son canalizadas a través del colículo superior y de sus conexiones descendentes, de forma que el colículo superior cumple una misión integradora global con relación a la orientación de los ojos y del cuerpo hacia diversos estímulos.

Control autónomo de la acomodación y de la apertura pupilar (p. 660)

Las *fibras parasimpáticas* dirigidas al ojo se originan en el *núcleo de Edinger-Westphal* y discurren por el nervio motor ocular común hasta el ganglio ciliar, donde nacen las fibras posganglionares que llegan al ojo con los *nervios ciliares.* Las *fibras simpáticas* se originan en la *columna intermediolateral* de la médula y pasan al ganglio cervical superior. Las fibras simpáticas posganglionares viajan con la arteria carótida *interna* y oftálmica hasta alcanzar finalmente el ojo. Estos nervios excitan: 1) el músculo ciliar que controla el enfoque del cristalino, y 2) el esfínter del iris que contrae la pupila.

Si se modifica el punto de fijación ocular, el poder de enfoque del cristalino se adapta en la dirección adecuada mediante la activación pertinente de la inervación autónoma de los músculos ciliar y esfínter de la pupila de cada ojo.

Cuando los ojos cambian el enfoque de un objeto lejano a otro cercano (o viceversa), deben necesariamente converger. Para que exista convergencia se precisa la activación bilateral de los músculos rectos mediales de cada ojo. Las áreas del encéfalo que regulan los cambios pupilares y la convergencia están suficientemente separadas, puesto que las lesiones alteran una función, pero no la otra. Así, la *pupila de Argyll Robertson* es aquella que no muestra reflejos fotomotores normales, pero sí de acomodación. Este tipo de pupila constituye un importante signo diagnóstico de una enfermedad del sistema nervioso central como es la sífilis.

Capítulo 53: El sentido de la audición

La membrana timpánica y el sistema de huesecillos (p. 663)

La membrana timpánica tiene forma cónica y en su centro se inserta el mango del *martillo.* La cadena de huesecillos incluye también el *yunque,* que se inserta en el martillo a través de ligamentos, por lo que ambos huesecillos se mueven conjuntamente cuando la membrana timpánica vibra. En el otro extremo, el yunque se articula con el *estribo,* que, a su vez, descansa en la ventana oval del laberinto membranoso. El martillo también se inserta en el músculo *tensor del tímpano,* unido al martillo, que mantiene tensa esta estructura.

El ajuste de la impedancia entre las ondas sonoras del aire y las del líquido coclear está mediado por la cadena de huesecillos

La amplitud de movimientos del estribo en la ventana oval solo representa tres cuartas partes del movimiento del mango del martillo. La cadena de huesecillos no amplifica las ondas sonoras, incrementando el *movimiento* del estribo, como habitualmente se cree; al contrario, el sistema incrementa la *fuerza* del movimiento alrededor de 1,3 veces. Dado que el aire de la membrana timpánica es tan grande con relación a la superficie de la ventana oval (55 mm^2 frente a 3,2 mm^2), el sistema de palanca multiplica por 22 la presión que la onda sonora ejerce sobre la membrana timpánica. El líquido del laberinto membranoso posee mucha más inercia que el aire. La amplificación de la presión por la cadena de huesecillos es necesaria para generar una vibración dentro del líquido. La membrana timpánica y los huesecillos *ajustan la impedancia* entre las ondas sonoras del aire y las vibraciones sonoras del líquido del laberinto membranoso. Cuando la cadena de huesecillos no funciona, apenas se perciben los sonidos normales.

Atenuación del sonido mediante la contracción de los músculos estapedio y tensor del tímpano

Cuando la cadena de huesecillos transmite sonidos extraordinariamente altos, el músculo *estapedio* determina una amortiguación refleja del martillo y actúa como antagonista del tensor del tímpano. De esta manera, se incrementa la rigidez de la cadena de huesecillos y se reduce notablemente la conducción del sonido, sobre todo de las frecuencias más bajas. Este mismo mecanismo sirve para reducir la sensibilidad a la propia habla.

Transmisión del sonido a través del hueso (p. 664)

Puesto que la cóclea está completamente encerrada por huesos, la vibración del cráneo puede estimularla. Si se hace vibrar un diapasón y se aplica sobre el cráneo, en la frente o en la apófisis mastoidea, se escucha un zumbido. En general, sin embargo, aun los sonidos relativamente altos que viajan por el aire no disponen de energía suficiente para su audición eficaz a través de la conducción ósea.

Cóclea (p. 664)

Anatomía funcional de la cóclea

La cóclea se compone de tres tubos en espiral, adosados entre sí. La *rampa vestibular* y la *rampa media,* o conducto coclear, están separadas por la membrana vestibular (membrana de Reissner), mientras que la rampa media y la rampa timpánica lo están por la membrana basilar. El *órgano de Corti* se encuentra en la superficie de la membrana basilar, dentro del conducto coclear. El techo del órgano de Corti lo forma la membrana tectorial. En el extremo de la cóclea, opuesto a las ventanas redonda y oval, la rampa vestibular se continúa con la timpánica por el helicotrema. La rigidez global de la membrana basilar es 100 veces menor en el helicotrema que cerca de la ventana oval, lo que significa que la porción más rígida, próxima a la ventana oval, es sensible a las vibraciones de alta frecuencia, mientras que el extremo más distensible, próximo al helicotrema, responde a las de baja frecuencia.

Transmisión de las ondas sonoras en la cóclea: la «onda viajera» (p. 665)

Cuando una onda sonora incide en la membrana timpánica, se ponen en movimiento los huesecillos y la base del estribo es impulsada, en la ventana oval, hacia el laberinto membranoso. Esta acción inicia una onda sonora que recorre la membrana basilar hacia el helicotrema.

Los patrones de vibración de la membrana basilar son inducidos por frecuencias sonoras diferentes

Cada onda es relativamente débil al principio, pero va adquiriendo más fuerza en la parte de la membrana basilar con una frecuencia resonante equivalente a la de la onda original. Esta onda muere prácticamente en este punto y no afecta al resto de la membrana

basilar. Además, la velocidad de la onda sonora que se propaga es mayor cerca de la ventana oval y va disminuyendo gradualmente a medida que se aproxima al helicotrema.

Los patrones de vibración de la membrana basilar son inducidos por amplitudes sonoras diferentes

La amplitud máxima de vibración para una frecuencia de sonido se propaga de forma organizada por la superficie de la membrana basilar. Así, la vibración máxima para un sonido con 8.000 ciclos/s (8.000 Hz) tiene lugar cerca de la ventana oval, mientras que para otro de 200 Hz se localiza cerca del helicotrema. El método principal de discriminación del sonido corresponde al «lugar» de máxima vibración en la membrana basilar para ese sonido.

Función del órgano de Corti (p. 666)

El órgano de Corti tiene dos tipos de células receptoras: *células ciliadas internas* y *externas.* Existe una única fila de aproximadamente 3.500 células ciliadas, y de tres a cuatro filas de células ciliadas externas con un total aproximado de 12.000. Casi el 95% de las fibras sensitivas del octavo par craneal, que inervan la cóclea, establecen contacto sináptico con las células ciliadas internas. Los cuerpos celulares de las fibras sensitivas se localizan en el ganglio espiral, en el modíolo (centro), que sirve de soporte de la membrana basilar en uno de sus extremos. Las prolongaciones centrales de estas células ganglionares penetran en el tronco del encéfalo, por la parte rostral del bulbo, y establecen sinapsis con los núcleos cocleares.

La vibración de la membrana basilar excita las células ciliadas

La superficie apical de las células ciliadas da origen a muchos estereocilios que se proyecta hacia arriba a la membrana tectoria suprayacente. Cuando la membrana basilar vibra, los cilios de la célula incluidos en la membrana tectoria se doblan en un sentido y luego en el otro. Este movimiento abre mecánicamente los canales

iónicos y permite que se despolarice o hiperpolarice la célula ciliada, según la dirección de la flexión.

Los potenciales de receptor de las células ciliadas activan las fibras nerviosas auditivas

Los cerca de 100 cilios que sobresalen de la superficie apical de las células ciliadas van aumentando paulatinamente de longitud desde la zona de inserción en la membrana basilar hasta el modíolo. Cuando los estereocilios se doblan hacia los más largos, se abren los canales de potasio de la membrana ciliada, entra el potasio desde el líquido de la rampa media y la célula ciliada se despolariza. La despolarización abre los canales de calcio sensibles al voltaje y provoca un aflujo de iones calcio, lo que aumenta la despolarización. El fenómeno inverso ocurre cuando los cilios se alejan de los estereocilios más largos; en otras palabras, la célula ciliada se hiperpolariza.

El líquido que baña los cilios y la superficie apical de las células ciliadas es la *endolinfa.* Este líquido acuoso difiere de la *perilinfa* de las rampas vestibular y timpánica que, al igual que el líquido extracelular, contiene mucho sodio y poco potasio. La endolinfa es segregada por la estría vascular (epitelio especializado de la pared del conducto coclear) y posee *mucho* potasio y *poco* sodio. El potencial eléctrico a través de la endolinfa, denominado *potencial endococlear,* es de unos +80 mV. Sin embargo, el del interior de la célula ciliada es de unos –70 mV. Así pues, la diferencia de potencial entre la membrana de los cilios y la cara apical de las células ciliadas se aproxima a 150 mV, lo que aumenta considerablemente su sensibilidad.

Determinación de la frecuencia del sonido: el principio de la «posición» (p. 668)

El sistema nervioso determina la frecuencia del sonido por el lugar de máxima estimulación de la membrana basilar. Los sonidos del extremo de alta frecuencia del espectro estimulan al máximo el

extremo basal próximo a la membrana oval, mientras que los de baja frecuencia estimulan al máximo el extremo apical próximo al helicotrema. Sin embargo, las frecuencias de sonido inferiores a 200 Hz son discriminadas de forma diferente. Estas frecuencias ocasionan *salvas* sincronizadas de impulsos de la misma frecuencia, en el octavo par, y las células de los núcleos cocleares que reciben señales de estas fibras distinguen las frecuencias.

Determinación del volumen (p. 668)

1. A medida que un sonido aumenta de volumen, lo hace también la amplitud de vibración de la membrana basilar, y las células ciliadas se activan más deprisa.
2. Conforme aumenta la amplitud de vibración, se activan más células ciliadas, y la sumación espacial potencia la señal.
3. Las células ciliadas externas se activan con las vibraciones de gran amplitud; de alguna manera, esta señal da a entender al sistema nervioso que el sonido ha superado un determinado nivel que delimita la intensidad alta.

El sistema auditivo discrimina entre un susurro ligero y un ruido alto, lo que puede suponer un incremento de la energía sonora de hasta un billón de veces. Así pues, el encéfalo comprime la escala de intensidad hasta obtener un amplio espectro de discriminación sonora.

Dado este amplio espectro de sensibilidad, la intensidad del sonido se expresa como el logaritmo de la intensidad real. La unidad de intensidad sonora es el *belio* y los niveles sonoros suelen expresarse en décimas de belio, es decir, en *decibelios* (dB).

El umbral de audición humana cambia para las diferentes intensidades. Así, un tono de 3.000 Hz se puede oír con una intensidad de 70 dB, mientras que otro de 100 Hz solo se oye si se incrementa su intensidad del orden de 10.000 veces.

El intervalo auditivo suele establecerse entre 20 y 20.000 Hz. Sin embargo, el valor de la intensidad reviste importancia, ya que, para

una cifra de 60 dB, el intervalo de frecuencia solo oscila entre 500 y 5.000 Hz. El espectro sonoro completo solo puede oírse cuando el valor de intensidad es alto.

Mecanismos auditivos centrales (p. 669)

Vías nerviosas auditivas

Las fibras sensitivas primarias del ganglio espiral entran en el tronco del encéfalo y terminan en los *núcleos cocleares dorsal* y *ventral.* A partir de aquí se envían señales hasta el *núcleo olivar superior* contralateral (e ipsilateral), cuyas células dan origen a fibras nerviosas que penetran en el lemnisco lateral y terminan en el *colículo inferior.* Las células del colículo inferior se proyectan hacia el *núcleo geniculado medial* del tálamo y, desde aquí, transmiten las señales a la corteza auditiva primaria, situada principalmente en la circunvolución temporal superior del lóbulo temporal.

Conviene saber que: 1) desde la salida de los núcleos cocleares, las señales son transmitidas bilateralmente por vías centrales, con un predominio contralateral; 2) las colaterales de las vías centrales establecen sinapsis en la formación reticular del tronco del encéfalo, y 3) las representaciones espaciales de la frecuencia sonora (organización tonotópica) se encuentran en muchos niveles de las diversas agrupaciones celulares de las vías auditivas centrales.

Función de la corteza cerebral en la audición (p. 670)

La corteza auditiva primaria se sitúa principalmente en el plano supratemporal de la *circunvolución temporal superior,* aunque también se extiende al *lado lateral del lóbulo temporal,* sobre buena parte de la *corteza insular,* e incluso a la *parte lateral del opérculo parietal.* Existen dos subdivisiones principales: 1) la corteza auditiva primaria, y 2) la corteza de asociación auditiva (también llamada corteza auditiva secundaria). En la corteza auditiva primaria se han descrito al menos seis representaciones tonotópicas (mapas) de la frecuencia sonora.

Cada región supuestamente selecciona algún rasgo particular del sonido o de la percepción sonora y procede a su análisis.

La destrucción bilateral de la corteza auditiva primaria no elimina la capacidad para reconocer el sonido, pero dificulta la *localización* del sonido ambiental. Las lesiones de la corteza auditiva secundaria entorpecen la capacidad para interpretar el *significado* de algunos sonidos, principalmente de las palabras habladas, lo que se conoce como *afasia receptiva.*

Determinación de la dirección de la que procede el sonido (p. 671)

El núcleo olivar superior se divide en *medial* y *lateral.* El subnúcleo lateral determina la dirección del sonido, al reconocer la diferencia en la intensidad sonora transmitida por los dos oídos. El subnúcleo medial localiza el sonido detectando la diferencia en el tiempo de llegada del sonido a los dos oídos. La entrada en las células de este último núcleo está segregada, de modo que las señales del oído derecho alcanzan un sistema dendrítico y las del izquierdo entablan sinapsis con otro sistema dendrítico diferente de la misma neurona.

Señales centrífugas desde el sistema nervioso central hasta los centros auditivos inferiores (p. 672)

Cada plano de procesamiento de la vía auditiva central da origen a fibras descendentes o retrógradas que se proyectan, de nuevo, en los núcleos cocleares y en la cóclea. Estas conexiones centrífugas son más acusadas en el sistema auditivo que en cualquier otra vía sensitiva. Se especula con la posibilidad de que estas conexiones permitan prestar una atención selectiva a determinados rasgos del sonido.

Alteraciones de la audición (p. 672)

Las dificultades auditivas se pueden examinar con un *audímetro,* que emite frecuencias sonoras específicas por separado a cada oído. Si un paciente sufre una *sordera nerviosa,* se ven afectadas la transmisión aérea y ósea del sonido, y el daño suele afectar a uno o más componentes nerviosos del sistema auditivo. Si solo se ve afectada la transmisión aérea, la causa habitual es una lesión de la cadena de huesecillos, a menudo debido a una otitis media crónica.

Capítulo 54: Los sentidos químicos: gusto y olfato

Los sentidos del gusto y del olfato permiten distinguir alimentos indeseados o incluso mortales de otros que son agradables de comer y nutritivos. El sentido del gusto depende, principalmente, de las *yemas gustativas,* pero el del olfato contribuye sustancialmente a la percepción del gusto. La textura de los alimentos, detectada por los receptores táctiles de la boca, también fomenta la experiencia del gusto.

Sensaciones gustativas primarias (p. 675)

Aunque se han identificado muchos subtipos diferentes de receptores gustativos, las *sensaciones gustativas primarias* se agrupan en cinco categorías principales:

- El sabor *agrio* se debe a las sustancias ácidas, y la intensidad del gusto es proporcional al logaritmo de la concentración de iones hidrógeno.
- El sabor *salado* se atribuye, principalmente, a los cationes de las sales ionizadas, aunque algunos aniones también activan otros receptores, lo que explica la ligera diferencia entre los alimentos de sabor salado.
- El sabor *dulce* es el resultado de la activación de diversos tipos de receptores, para azúcares, glicoles, alcoholes, aldehídos y otros compuestos orgánicos.
- El sabor *amargo* también se debe a la activación de varios receptores asociados a compuestos químicos orgánicos. Las sustancias más habituales son compuestos nitrogenados de cadena larga y alcaloides. Este grupo abarca sustancias medicinales como la quinina, la cafeína, la estricnina y la nicotina. Las concentraciones elevadas de sales evocan también un sabor amargo. El sabor fuertemente amargo produce, a menudo, rechazo; así, se evita el consumo de alcaloides peligrosos presentes en algunos vegetales.
- *Umami,* una palabra japonesa que significa *delicioso,* es el sabor dominante de los alimentos que contienen L-glutamato, como los extractos cárnicos y el queso curado. La sensación agradable del sabor *umami* es importante, según se cree, para la nutrición al promover la ingesta de proteínas.

Umbral gustativo

Una concentración de cloruro de sodio igual a 0,01 M se percibe como salada, mientras que para percibir la quinina como amarga, su concentración solo necesita llegar a 0,000008 M. Esta alta sensibilidad al sabor amargo cumple una función protectora que evita que se ingieran alcaloides amargos peligrosos. Algunas personas «carecen de gusto» para ciertas sustancias, probablemente por una variación normal en el número o en la presencia de ciertos tipos de receptores.

Yemas gustativas y su función (p. 676)

La yema gustativa se compone de células epiteliales modificadas, algunas de las cuales son células de soporte llamadas *células de sostén;* otras son *células receptoras* verdaderas. Estas últimas son renovadas constantemente por las células epiteliales vecinas a través de la división mitótica. Existen unas 100 células del gusto en cada yema gustativa. La vida de una célula gustativa de los mamíferos inferiores se aproxima a 10 días, aunque existe una variación considerable. Algunas células gustativas se eliminan en apenas 2 días, mientras que otras perviven durante más de 3 semanas. Las superficies apicales de las células gustativas se disponen alrededor de un *poro gustativo.* Las *microvellosidades* o *cilios gustativos* sobresalen del poro y constituyen la superficie receptora para las moléculas gustativas. Entre los cuerpos celulares se entrelazan fibras nerviosas sensitivas, que forman los elementos postsinápticos y responden a la actividad de las células gustativas.

Las 3.000-10.000 yemas gustativas del adulto se encuentran en tres tipos de papilas linguales

Las papilas *fungiformes* se encuentran en los dos tercios anteriores de la lengua; las papilas *caliciformes* forman una V en el tercio posterior de la lengua, y las papilas *foliáceas* se sitúan en los bordes laterales. En el paladar, las amígdalas y la epiglotis, así como en la porción proximal del esófago, existe un pequeño número de yemas gustativas. Cada yema gustativa responde, de forma característica, a solo uno de los cinco sabores primarios. Las concentraciones

elevadas de sustancias pueden estimular más de un tipo de receptor diferente.

Las células gustativas, como otros receptores, producen un potencial de receptor

La célula gustativa se despolariza cuando es activada por una sustancia apropiada; el grado de despolarización es proporcional a la concentración de la sustancia. La unión de una sustancia gustativa a su receptor puede abrir canales iónicos (para las sensaciones salada y agria) o activar receptores acoplados a la proteína G (para las sensaciones gustativas dulce, amarga y *umami*), así como transmisores de segundo mensajero en el interior de las células gustativas. Las células gustativas se adaptan rápidamente (en unos segundos).

Transmisión de las señales gustativas en el sistema nervioso central (p. 678)

Las fibras gustativas de los dos tercios anteriores de la lengua viajan primero por las ramas del nervio trigémino y se unen después a la cuerda del tímpano, rama del nervio facial. Las sensaciones gustativas del tercio posterior de la lengua son canalizadas por fibras del nervio glosofaríngeo, mientras que las posibles fibras gustativas de la epiglotis o de otras zonas discurren por ramas del nervio vago. Todas las fibras gustativas pasan por el *tracto solitario* del tronco del encéfalo y acaban haciendo sinapsis en la parte rostral del *núcleo del tracto solitario.* Desde aquí, los axones discurren en sentido rostral, por vías mal definidas, hasta alcanzar el *núcleo ventromedial* del tálamo y después la corteza cerebral, en concreto la región ventral de la circunvolución poscentral.

Además de la vía cortical para la percepción del gusto, los *reflejos gustativos* dependen de fibras que discurren directamente desde el tracto solitario hasta los núcleos salivales superior e inferior, que contienen neuronas parasimpáticas preganglionares para la activación de la secreción de saliva. La adaptación del gusto tiene

lugar a nivel de los receptores, si bien al menos la mitad de esta adaptación ocurre a través de mecanismos centrales.

Sentido del olfato (p. 679)

El sentido del olfato humano está poco desarrollado si se compara con el de muchos mamíferos.

Membrana olfatoria (p. 679)

La superficie receptora del olfato de la parte superior de la cavidad nasal cubre una superficie total en el ser humano de aproximadamente 5 cm^2. Las células olfatorias son neuronas bipolares derivadas del sistema nervioso central. La mayoría de las personas cuentan con cerca de 100 millones de estas células, que están entremezcladas con un número mucho menor de *células de sostén.* La superficie apical de la célula receptora tiene de 4 a 25 *cilios olfatorios,* que contienen los receptores; estos cilios se proyectan al moco que cubre la superficie epitelial.

Estimulación de las células olfatorias (p. 679)

Las moléculas olorosas difunden hacia el moco y se adhieren a las proteínas receptoras unidas a la proteína G citoplásmica. Con la activación se desprende la *subunidad α* de la proteína G que activa la adenilato ciclasa, la cual da lugar, a su vez, al monofosfato de adenosina cíclico. A continuación, el monofosfato de adenosina cíclico abre los canales de sodio y permite la entrada de sodio en la célula. Puede generarse un potencial de acción en las fibras sensitivas olfatorias cuando se ha alcanzado un nivel umbral crítico.

Como en el sistema gustativo, la intensidad de la estimulación olfatoria es proporcional al logaritmo de la concentración del estímulo. Los receptores se adaptan en un 50% durante 1 s y luego solo lo hacen de forma mínima y lenta. Sin embargo, casi todos los olores acaban adaptándose hasta su extinción en 1 o 2 min, lo que

depende principalmente de mecanismos centrales más que de una adaptación del receptor olfatorio.

Indagación de las sensaciones olfatorias primarias (p. 680)

Se han descrito hasta 100 sensaciones olorosas, reducidas a siete olores primarios: *alcanforado, almizcleño, floral, mentolado, etéreo, acre* y *pútrido.*

El olfato, aún más que el gusto, se asocia a cualidades afectivas agradables o desagradables. El umbral de algunas moléculas olorosas es extraordinariamente bajo, del orden de 0,04 milmillonésimas de miligramo. Sin embargo, el intervalo de sensibilidad solo representa de 10 a 50 veces el valor umbral, cifra relativamente baja en comparación con otros sistemas sensitivos.

Transmisión de las señales olfatorias hacia el sistema nervioso central (p. 681)

El bulbo olfatorio se sitúa sobre la lámina cribosa del etmoides, que separa las cavidades craneal y nasal. Los nervios olfatorios atraviesan las perforaciones de la lámina cribiforme y entran en el bulbo olfatorio, en los glomérulos; el bulbo olfatorio es un conjunto de ovillos de dendritas de células mitrales y en penacho y fibras nerviosas olfatorias. Los axones de las células mitrales y en penacho salen del bulbo olfatorio por el tracto olfatorio y entran en regiones especializadas de la corteza sin hacer relevo en el tálamo.

El *área olfatoria medial* está representada por los núcleos septales, que se proyectan al hipotálamo y otras regiones que regulan la conducta. Se cree que este sistema interviene en funciones primitivas, como lamerse los labios, salivar y otros comportamientos alimentarios.

El *área olfatoria lateral* se compone de las regiones prepiriforme, piriforme y cortical de los núcleos amigdalinos. Desde aquí, las señales se dirigen a las estructuras límbicas menos primitivas, como

el hipocampo. Al parecer, este es el sistema que asocia determinados olores con ciertas respuestas conductuales.

Las fibras que se originan en el cerebro discurren de forma centrífuga hasta las células granulares del bulbo olfatorio. Estas últimas inhiben las neuronas mitrales y en penacho del bulbo, con lo que se agudiza la capacidad para distinguir los diferentes olores.

Unidad XI: El sistema nervioso: C. Neurofisiología motora e integradora

Capítulo 55: Funciones motoras de la médula espinal: los reflejos medulares
Capítulo 56: Control de la función motora por la corteza y el tronco del encéfalo
Capítulo 57: Contribuciones del cerebelo y los ganglios basales al control motor global
Capítulo 58: Corteza cerebral, funciones intelectuales del cerebro, aprendizaje y memoria
Capítulo 59: El sistema límbico y el hipotálamo: mecanismos encefálicos del comportamiento y la motivación
Capítulo 60: Estados de actividad cerebral: sueño, ondas cerebrales, epilepsia, psicosis y demencia
Capítulo 61: El sistema nervioso autónomo y la médula suprarrenal
Capítulo 62: Flujo sanguíneo cerebral, líquido cefalorraquídeo y metabolismo cerebral

Capítulo 55: Funciones motoras de la médula espinal: los reflejos medulares

La médula espinal es algo más que un simple conducto para las neuronas. Puede procesar la información sensitiva y es capaz de generar complejas actividades motoras. En este capítulo se expone el control de la función muscular realizado por la médula espinal.

Organización de la médula espinal para las funciones motoras (p. 685)

Las *motoneuronas del asta anterior* que están presentes en todos los planos medulares originan acciones que salen de la médula a través de sus raíces anteriores para dirigirse, en sentido distal, a los nervios periféricos que inervan la musculatura esquelética. Se denomina *unidad motora* al conjunto de la motoneurona y todas las fibras musculares que inerva.

Las motoneuronas del asta anterior de la médula son de dos tipos: α y γ (fig. 55-1). Las *motoneuronas α son las más grandes* y emiten axones mielinizados, con un diámetro aproximado de 14 μm, que conducen de manera rapidísima los potenciales de acción. Las *motoneuronas γ* son mucho más pequeñas, con axones que alcanzan un diámetro medio de aproximadamente 5 μm, y la velocidad de conducción de los potenciales de acción de estas neuronas es menor que en las de tipo α.

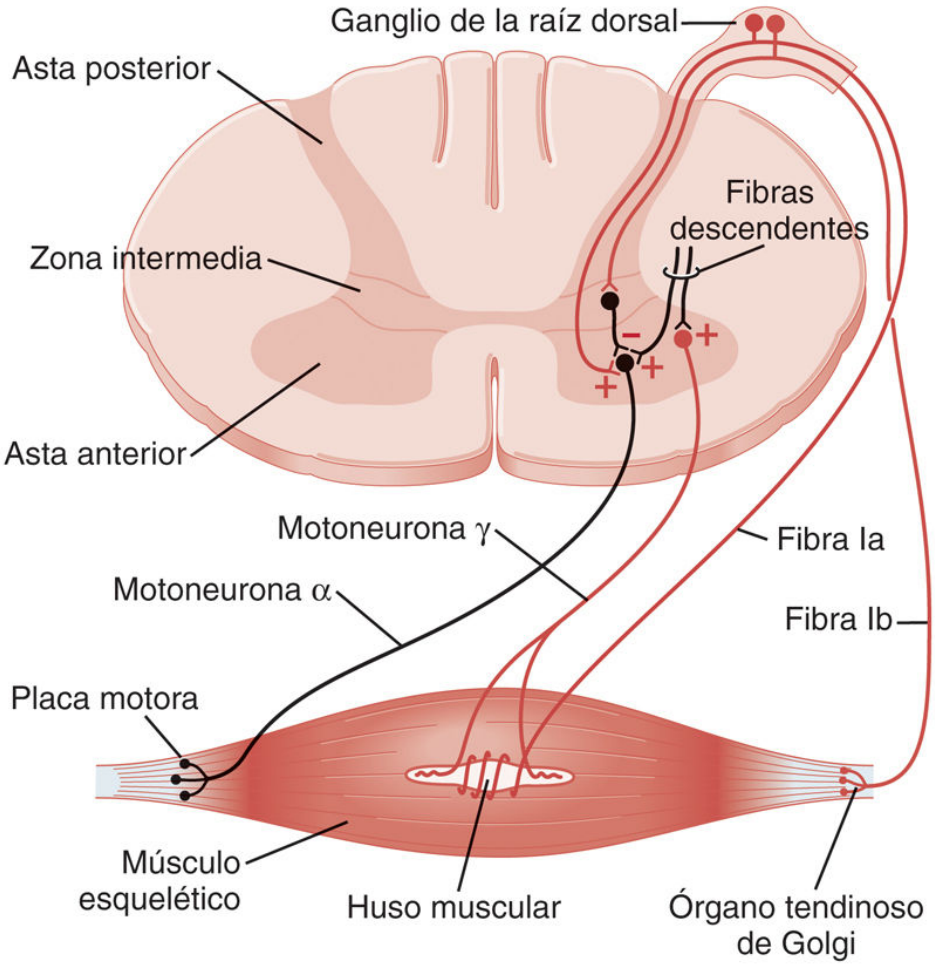


FIGURA 55-1 Fibras sensitivas periféricas y motoneuronas anteriores que inervan el músculo esquelético.

Una tercera clase de célula es la *interneurona,* que contribuye a las funciones motoras y sensitivas de la médula. Hay casi 30 veces más interneuronas que motoneuronas. Las interneuronas son pequeñas y poseen mucha excitabilidad, con frecuencias espontáneas de descarga de hasta 1.500 veces por segundo. Las interneuronas reciben la mayoría de las aferencias sinápticas que llegan a la médula, bien como información sensitiva de entrada, bien como señales descendentes de los centros motores.

La *célula de Renshaw* es una clase de interneurona que recibe señales de las ramas colaterales de las motoneuronas; proporciona conexiones inhibidoras a esas mismas motoneuronas o a las vecinas. Así, el sistema motor, como el sensitivo, utiliza el mecanismo de

inhibición lateral para concentrar o modular sus señales. Las demás interneuronas interconectan uno o más segmentos adyacentes, ascendentes o descendentes, de la médula. Estas últimas se denominan *neuronas propioespinales.*

Receptores sensitivos musculares (husos musculares y órganos tendinosos de Golgi) y sus funciones en el control muscular (p. 686)

Función receptora del huso muscular

La retroalimentación sensitiva de los músculos esqueléticos procede de: 1) el huso muscular, que detecta la longitud del músculo, y 2) el *órgano tendinoso de Golgi,* que percibe la tensión muscular (v. fig. 55-1).

El *huso muscular* mide entre 3 y 10 mm y consta de 3 a 12 *fibras musculares intrafusales* que, en realidad, son estriadas. Cada una de ellas se inserta por sus extremos distales al músculo esquelético *extrafusal* asociado. La región central de cada fibra intrafusal carece de los elementos contráctiles actina-miosina y conforma, en su lugar, una cápsula con varios núcleos. Si los núcleos se disponen de una forma más o menos lineal, la fibra se denomina *fibra de cadena nuclear;* si los núcleos simplemente se agregan o conglomeran en la región central, se habla de una *fibra de bolsa nuclear.* De forma característica, el huso muscular contiene de una a tres fibras de bolsa nuclear y de tres a nueve fibras de cadena nuclear. Los elementos contráctiles distales de cada fibra intrafusal están inervados por *axones* relativamente pequeños de *motoneuronas* γ.

Hay dos tipos de fibras sensitivas asociadas a las fibras intrafusales del huso muscular. Una se denomina terminación *primaria* o anuloespiral. La terminación primaria es una fibra sensitiva primaria mielínica de tipo Ia, con un diámetro medio de 17 μm, y una velocidad de conducción rápida de 70 a 120 m/s. Normalmente, el huso cuenta también con una terminación de tipo II, o secundaria, con un diámetro medio de 8 μm, escasa mielinización y una velocidad de conducción más lenta que las fibras

de tipo Ia. La terminación primaria se pliega sobre la región central (nuclear), tanto de la fibra intrafusal de bolsa nuclear como de la de cadena nuclear, mientras que la terminación secundaria emite numerosas ramitas terminales que se aglomeran en torno a la región nuclear, pero solo de las fibras intrafusales de cadena nuclear.

Respuestas dinámicas y estáticas del huso muscular (p. 688)

Cuando se estira *lentamente* la región central de un huso, los impulsos que atraviesan las terminaciones primaria y secundaria aumentan proporcionalmente al grado de estiramiento; este aumento se denomina *respuesta estática.* Como las fibras de cadena nuclear están inervadas por fibras sensitivas primarias y secundarias, se cree que la respuesta estática está mediada por estas fibras intrafusales.

Si se incrementa *rápidamente* la longitud de un huso, las fibras sensitivas primarias despliegan una enérgica respuesta, que se denomina *respuesta dinámica.* Al parecer, señaliza la velocidad con que cambia la longitud. Como la mayoría de las fibras de bolsa nuclear se asocian principalmente a terminaciones primarias, se supone que dan cuenta de la respuesta dinámica.

Control de la intensidad de las respuestas estática y dinámica por parte de las motoneuronas γ

Las motoneuronas γ se dividen en dos categorías según el tipo de fibra intrafusal que inerven. Las motoneuronas γ que se distribuyen por las fibras de bolsa nuclear se conocen como *dinámicas,* mientras que las que alcanzan las fibras de cadena nuclear se llaman *estáticas.* La estimulación de una motoneurona γ dinámica solo potencia la respuesta dinámica, y la de una motoneurona γ estática, la estática.

Los husos musculares muestran una actividad continua o de fondo que se modula al alza (incremento de la descarga) o a la baja (descenso de las descargas), en función de las necesidades de la actividad muscular momentánea.

Reflejo miotático muscular (p. 688)

Las fibras sensitivas de tipo Ia entran en la médula espinal a través de las raíces dorsales y emiten ramas que acaban en la médula, cerca del nivel de entrada, o que ascienden hasta el encéfalo. Las que terminan en la médula establecen sinapsis directa (monosinápticas) con las motoneuronas α del asta anterior. Estas neuronas inervan las fibras extrafusales del *mismo* músculo donde se originan las fibras sensitivas primarias. Este circuito es el sustrato del *reflejo miotático.* Dicho reflejo posee dos componentes: una fase dinámica, en la que se estira el huso, y otra estática, en la que la longitud del músculo deja de aumentar y se alcanza una nueva longitud estática. Una función importante del reflejo miotático es la *amortiguación* de los movimientos oscilatorios o en sacudida. Si los mecanismos sensitivos del huso no funcionan normalmente, se observa una contracción repetida e inusitada de los músculos, denominada *clono.*

Intervención del huso muscular en la actividad motora voluntaria (p. 689)

Alrededor del 31% de los axones que se reparten por un músculo determinado proceden de motoneuronas γ. Sin embargo, cuando las señales son transmitidas desde la corteza motora o desde otros centros reguladores, *se coactivan* las motoneuronas α y γ. La estimulación de las motoneuronas γ durante la contracción de un músculo preserva la sensibilidad del huso e impide que «se relaje» y detenga las señales de salida. El sistema de motoneuronas γ se halla muy influido por las proyecciones descendentes de las regiones facilitadoras de la formación reticular del tronco encefálico, que, a su vez, dependen de la salida del cerebelo, ganglios basales y corteza cerebral, y de las fibras espinorreticulares ascendentes para el dolor.

Aplicaciones clínicas del reflejo miotático (p. 690)

El estado general de la actividad refleja puede valorarse examinando el reflejo miotático en varias articulaciones esenciales. Así, si se percute el tendón rotuliano de la rodilla, se estiran los husos del músculo cuádriceps y se produce, normalmente, una contracción refleja de ese grupo muscular (reflejo miotático) que determina la sacudida de la rodilla. Un reflejo demasiado potente o vivo puede denotar un tipo de problema, mientras que otro debilitado o ausente denota cuestiones diferentes.

El *clono,* contracción alternante de los músculos agonistas y antagonistas que atraviesan una articulación, constituye un signo de una anomalía en el reflejo miotático. Este signo suele destacar en el tobillo, donde el explorador puede desencadenar sacudidas (flexiones y extensiones alternantes) sostenidas del pie, a la altura del tobillo, con una dorsiflexión mantenida. Este es un signo de que los circuitos de la médula espinal que median en el reflejo miotático no reciben las señales apropiadas de las proyecciones descendentes del encéfalo.

Reflejo tendinoso de Golgi (p. 690)

El órgano tendinoso de Golgi (v. fig. 55-1) es un receptor encapsulado por el que pasa un pequeño fascículo de fibras tendinosas musculares inmediatamente antes de su inserción ósea. Las fibras sensitivas se entremezclan y entrelazan las fibras tendinosas, y se estimulan cuando se aumenta la *tensión* impuesta por la contracción muscular. Como el huso muscular, el órgano tendinoso responde de manera vigorosa si se estira el tendón (respuesta dinámica), y regresa después a un nivel estacionario proporcional al grado de tensión (respuesta estática).

Las señales del órgano tendinoso son conducidas a través de fibras de tipo Ib mielínicas grandes, cuya velocidad de conducción es casi tan rápida como la de las fibras de tipo Ia de los husos musculares

Estas fibras de tipo Ib, cuando entran en la médula, emiten ramas, algunas de las cuales acaban en el grupo de interneuronas locales y otras pasan a una larga vía ascendente. Las interneuronas inhibidoras locales relacionan las aferencias del órgano tendinoso con las motoneuronas α que inervan los músculos asociados al órgano tendinoso. A diferencia de las aferencias del huso muscular, que excitan las motoneuronas relacionadas, el órgano tendinoso *inhibe* las motoneuronas que inervan el músculo al que se asocia el órgano tendinoso. Esta entrada negativa evita la lesión del músculo cuando se excede el límite superior de tensión. Además, los órganos tendinosos, a través de sus proyecciones ascendentes, proporcionan señales al cerebelo y las áreas motoras de la corteza cerebral que son utilizadas por estos centros para controlar el movimiento.

Reflejo flexor y reflejos de retirada (p. 691)

El *reflejo de retirada (flexor)* es desencadenado por los receptores para el dolor, que suelen ubicarse en la piel. Los músculos activados son aquellos que alejan esa región corporal del estímulo doloroso. De modo característico, estos son los músculos flexores de los miembros, aunque el reflejo no esté limitado a ellos. Las fibras sensitivas que transportan estas señales terminan en el grupo de interneuronas de la médula espinal, la mayoría de las cuales suministran aferencias excitadoras a las motoneuronas correspondientes del asta anterior, mientras que otras inhiben las motoneuronas que inervan los músculos antagonistas. Este último mecanismo se denomina *inhibición recíproca.*

Reflejo extensor cruzado (p. 693)

El *reflejo extensor cruzado* suele asociarse con el reflejo flexor. Para retirar el miembro después de recibir un estímulo doloroso, se requiere, en ocasiones, el apoyo de una o más regiones corporales. Así, para retirar el pie puede necesitarse el apoyo de todo el cuerpo sobre el otro pie. En esta situación, las interneuronas que reciben las señales dolorosas de entrada de un pie se proyectan a través de la línea media para excitar las motoneuronas contralaterales correspondientes que soportan el cuerpo; con frecuencia, se trata de motoneuronas extensoras. También es posible, cuando el miembro inferior se ve inicialmente afectado por el estímulo doloroso, que los impulsos se propaguen hasta niveles medulares superiores a través de neuronas propioespinales, que establecen sinapsis con las motoneuronas que inervan la musculatura del miembro superior y que pueden precisarse para estabilizar el cuerpo.

Reflejos posturales y locomotores (p. 693)

Reflejos posturales y locomotores de la médula

En experimentos realizados con animales en los que se ha aislado la médula del resto del encéfalo mediante una sección por un plano cervical, se liberan ciertos patrones motores reflejos de los mecanismos reguladores descendentes normales del cerebro.

- La compresión de una almohadilla plantar hace que se extienda la extremidad, oponiéndose a la fuerza aplicada. Este reflejo explica por qué algunos animales, si logran mantenerse sobre las cuatro patas, generan una fuerza muscular suficiente para soportar todo el cuerpo. Este reflejo se denomina *reacción de apoyo positivo.*
- De manera análoga, si se acuesta sobre uno de los lados a un animal con una sección medular cervical, este intenta levantarse hasta alcanzar una posición erecta, por más que dicha maniobra rara vez surta efecto. Este reflejo se denomina *reflejo de enderezamiento medular.*
- Si se suspende sobre una cinta ergométrica a un animal con una sección medular, de manera que cada pata contacte con la superficie de la cinta, las cuatro extremidades se mueven de forma sincrónica y coordinada, como si el animal intentara caminar sobre esa cinta.

Estas observaciones indican que los circuitos intrínsecos de la médula espinal generan movimientos en una sola extremidad, en un par de extremidades o en las cuatro. Estos circuitos se basan en conexiones entre las motoneuronas flexoras y extensoras de un

mismo segmento medular, a través de la línea media, así como en sentido craneal y caudal por medio del sistema propioespinal.

Sección de la médula espinal y shock medular (p. 695)

Cuando se secciona la médula espinal, se produce una disminución considerable de todas las funciones medulares situadas por debajo de ese plano, lo que se conoce como *shock medular.* Este estado puede persistir durante unas horas, días o semanas. Se cree que representa un período en el que la excitabilidad de las neuronas medulares se reduce de forma llamativa, debido a la pérdida de todas las proyecciones descendentes. Como sucede en otras áreas del sistema nervioso, las neuronas afectadas van recuperando poco a poco su excitabilidad, a medida que se reorganizan y adaptan a las nuevas aferencias sinápticas reducidas.

Algunos de los síntomas más habituales del shock medular son estos:

- *La presión arterial disminuye de manera importante,* lo que denota una interrupción completa de las eferencias del sistema nervioso *simpático.*
- *Todos los reflejos musculares esqueléticos se bloquean.* La actividad refleja de una persona tarda entre 2 semanas y varios meses en normalizarse. Si la sección resulta incompleta y permanecen intactas algunas vías descendentes, se observa hiperactividad de algunos reflejos.
- *Los reflejos vegetativos sacros que regulan la función vesical e intestinal pueden quedar abolidos* durante varias semanas.

Capítulo 56: Control de la función motora por la corteza y el tronco del encéfalo

Cada movimiento voluntario que decide ejecutar conscientemente una persona posee al menos algún componente regulado por la corteza cerebral. Sin embargo, no todos los movimientos son voluntarios, y gran parte del control sobre los músculos y de su actividad coordinada obedece a varios componentes del sistema nervioso central –como los ganglios basales, el cerebelo, el tronco encefálico y la médula espinal– que trabajan concertadamente con las áreas de la corteza.

Corteza motora y fascículo corticoespinal (p. 697)

Corteza motora primaria

La corteza motora primaria se sitúa en el lóbulo frontal, en la circunvolución inmediatamente anterior al surco central, denominada *circunvolución precentral* o *área 4 de Brodmann.* En los años treinta del siglo pasado, Penfield y Rasmussen descubrieron, durante intervenciones neuroquirúrgicas humanas, que la estimulación de puntos de la circunvolución precentral generaba un movimiento o activación de músculos en distintas regiones corporales. Observaron que la activación muscular en esta circunvolución tenía una organización *somatotópica,* de tal modo que la estimulación de la porción más lateral activaba los músculos de la cabeza y del cuello; la de la porción central movía la mano, el brazo o el hombro; y la de la porción medial activaba los músculos del tronco y del miembro inferior. Cuando se estimulaban determinados puntos, se activaban músculos aislados, y cuando se estimulaban otros, se excitaba un grupo muscular.

Área premotora (p. 698)

La *corteza premotora* se sitúa justo delante de la porción lateral de la corteza motora primaria. Forma parte del *área 6 de Brodmann* y contiene un mapa somatotópico de la musculatura corporal. Sin embargo, la estimulación de esta corteza produce, de manera característica, patrones más complejos de movimientos que los generados por la corteza motora primaria y afecta a grupos musculares. Así, se puede activar la musculatura del brazo y del hombro para que la mano se coloque en una posición determinada para acometer una tarea.

Área motora suplementaria (p. 698)

El *área motora suplementaria* se encuentra en la porción medial del área 6, sobre la convexidad dorsal y la pared medial del hemisferio, justo delante de la porción de los miembros inferiores en la circunvolución precentral. La estimulación de esta área requiere una mayor intensidad y suele ocasionar una activación muscular bilateral, casi siempre de los miembros superiores.

Algunas áreas especializadas de control motor identificadas en la corteza motora humana (p. 698).

- El *área de Broca (área motora del lenguaje)* se encuentra inmediatamente por delante de la porción facial de la corteza motora primaria, cerca de la cisura de Silvio e interviene en la *formación de palabras.* La actividad de esta área depende de la musculatura que transforma los sonidos vocales simples en palabras y frases completas.
- El *campo ocular frontal (área 8 de Brodmann)* también se encuentra delante de la circunvolución precentral, si bien se sitúa algo más dorsal que la de Broca. Esta región cortical controla los movimientos oculares conjugados que se necesitan para los *movimientos oculares sacádicos,* así como para los *movimientos oculares voluntarios* con el fin de desviar la mirada de un objeto a otro.
- El *área de rotación de la cabeza,* asociada al campo ocular frontal, está relacionada funcionalmente con el área 8 y facilita los movimientos de la cabeza que se correlacionan con los oculares.
- En la corteza premotora, justo delante de la región manual del área 4, se encuentra un área relacionada con los *movimientos finos de la mano.* Cuando se daña esta área, los músculos de la mano no se paralizan, pero sí desaparecen ciertos movimientos; esto se denomina *apraxia motora.*

Transmisión de señales desde la corteza motora hasta los músculos (p. 699)

Fascículo corticoespinal (vía piramidal)

El fascículo corticoespinal (piramidal) es la vía de salida más importante de la corteza motora y se origina principalmente en la corteza motora primaria (30%) y en la premotora (30%); el resto se divide en otras áreas, como la corteza somatosensitiva primaria (circunvolución poscentral), la corteza suplementaria, las áreas del lóbulo parietal y algunas porciones de la circunvolución cingular. Después de abandonar la corteza, los axones de este fascículo entran en el brazo posterior de la cápsula interna y se dirigen caudalmente, por el tronco del encéfalo, hasta la cara ventral del bulbo, donde ocupan las pirámides bulbares. En la confluencia entre el bulbo y la médula espinal, la mayoría de las fibras cruzan la línea media para dirigirse al cordón lateral de la médula y formar el *fascículo corticoespinal lateral,* que recorre toda la médula. Las pocas fibras que no se cruzan de lado continúan por el *fascículo corticoespinal ventral* hasta la médula torácica.

Las fibras más grandes de la vía piramidal alcanzan un diámetro de unos 16 μm y, al parecer, se originan en las *células gigantes de Betz* de la circunvolución precentral. Existen cerca de 34.000 células de Betz y el número total de fibras del fascículo corticoespinal se aproxima al millón, por lo que las grandes fibras solo representan un 3% de todo el fascículo.

Otras vías nerviosas desde la corteza motora

Además de las proyecciones medulares, las ramas de las fibras del fascículo piramidal alcanzan muchas otras áreas, como el núcleo caudado y el putamen, el núcleo rojo, la formación reticular, los

núcleos protuberanciales de la base y la oliva inferior. Cuando se dañan los axones corticoespinales por un nivel caudal al núcleo rojo, las proyecciones para el núcleo rojo suponen una vía alternativa mediante la cual la corteza motora influye en la médula espinal a través del *fascículo rubroespinal.*

Vías aferentes de la corteza motora (p. 700)

Conviene examinar, asimismo, las áreas cerebrales que proporcionan *aferencias* a las áreas motoras originarias del sistema corticoespinal; se trata de áreas circundantes de la corteza situadas en los hemisferios ipsi- y contralateral, como la corteza somatosensitiva y fibras de una serie de núcleos del tálamo que vehiculan información de las vías somatosensitivas ascendentes, el cerebelo, los ganglios basales y el sistema reticular activador.

Excitación de las áreas de control motor medulares por la corteza motora primaria y el núcleo rojo (p. 701)

Como las neuronas de la corteza visual, las de la corteza motora se organizan en *columnas de células verticales.* Cada columna vertical controla la actividad de un grupo sinérgico de músculos o de un solo músculo. Según se cree, para generar la contracción muscular deben activarse de forma simultánea o en sucesión rápida entre 50 y 100 neuronas piramidales. Con frecuencia, cuando se precisa una señal fuerte para activar inicialmente el músculo, basta con una señal más débil para mantener la contracción durante períodos más largos. El sustrato de esta función depende de dos poblaciones de neuronas corticoespinales: las neuronas *dinámicas* emiten una descarga elevada durante períodos cortos y especifican, a veces, la fuerza adecuada que se necesita para iniciar el movimiento, mientras que las *estáticas* producen una señal menos intensa con una frecuencia más baja para mantener la fuerza de la contracción. El núcleo rojo también dispone de neuronas con propiedades dinámicas y estáticas; la variedad

dinámica excede en número la homóloga de la corteza, y la estática es algo menos cuantiosa que la cortical.

La retroalimentación somatosensitiva de la corteza motora ayuda a controlar la precisión de la contracción muscular (p. 701)

Las señales, que nacen en los husos musculares, los órganos tendinosos de Golgi y la piel periarticular cuando ocurren movimientos, hacen relevo en la corteza motora e influyen en la salida de dicha corteza. En general, la entrada somatosensitiva tiende a incrementar la actividad de la corteza motora. Así, cuando se agarra un objeto con los dedos de la mano, la compresión que ejerce ese objeto sobre la piel excita, normalmente, aún más los músculos y tensa los dedos en torno al objeto.

Estimulación de las motoneuronas medulares

Un elevado número de las fibras corticoespinales termina en los ensanchamientos cervical y lumbosacro de la médula espinal, probablemente por el control que este sistema ejerce sobre los músculos de los miembros superiores e inferiores. Gran parte de las aferencias corticales se concentran en el grupo de interneuronas medulares, pero algunos axones corticoespinales establecen sinapsis directa con las motoneuronas del asta anterior. Conviene admitir que el sistema corticoespinal puede conducir «señales» u «órdenes» que activan patrones de movimiento cuya composición depende de los grupos de interneuronas medulares. Por motivos similares, no es necesario que las señales corticoespinales inhiban directamente la acción de los músculos antagonistas. Basta con que se activen los circuitos medulares intrínsecos de la inhibición recíproca.

Efecto de las lesiones en la corteza motora o la vía corticoespinal: el «ictus»

El *ictus* se produce por la rotura de un vaso sanguíneo que sangra dentro del encéfalo o por la trombosis de un vaso que produce una isquemia local del tejido encefálico vecino. Si se lesiona la corteza motora primaria (origen del fascículo corticoespinal) por uno de estos dos motivos, los déficits motores resultantes se caracterizan por la pérdida del control voluntario sobre los movimientos diferenciados de los segmentos distales de las extremidades, principalmente de las manos y de los dedos de las manos. Esto no significa necesariamente que se paralicen por completo los músculos, sino, más bien, que desaparece el control de los movimientos finos. Más aún, no siempre afecta a los movimientos posturales o la postura general del miembro. No obstante, los ictus corticales hemorrágicos o isquémicos dañan, de forma característica, un territorio más amplio que la corteza motora primaria. Cuando el daño tisular se extiende más allá de la corteza primaria hasta las neuronas que se proyectan al núcleo caudado o al putamen, o hasta la formación reticular, aparecen síntomas característicos, como hiperreflexia, hipertonía y espasticidad.

Control de la función motora por el tronco del encéfalo

Soporte del cuerpo contra la gravedad: función de los núcleos reticulares y vestibulares (p. 703)

Las áreas protuberanciales y bulbares de la formación reticular se oponen entre sí a través de sus aportaciones al sistema reticuloespinal. Los niveles protuberanciales tienden a excitar los músculos antigravitatorios, y los bulbares, a inhibirlos. Los niveles protuberanciales son activados poderosamente por fibras somatosensitivas ascendentes, los núcleos vestibulares y los núcleos cerebelosos, y, si no existe ninguna oposición de los niveles bulbares, la excitación de los músculos antigravitatorios resulta suficientemente intensa para soportar el cuerpo. Por otra parte, la influencia inhibidora proveniente de las fibras reticuloespinales bulbares se halla sujeta a la poderosa influencia de las señales de la corteza cerebral y del núcleo rojo. Así, los sistemas protuberancial y bulbar se pueden activar o inactivar selectivamente para alcanzar la excitación o inhibición deseadas de los músculos antigravitatorios.

Función de los núcleos vestibulares para excitar la musculatura antigravitatoria (p. 704)

El núcleo vestibular lateral transmite señales excitadoras (principalmente, a través del fascículo vestibuloespinal lateral) que estimulan poderosamente la musculatura antigravitatoria. Este sistema está influido fundamentalmente por el aparato sensitivo vestibular y se sirve de la musculatura antigravitatoria para mantener el equilibrio.

El animal descerebrado desarrolla una rigidez espástica

Cuando se secciona el tronco del encéfalo por un plano colicular central, dejando intactos los fascículos reticuloespinal y vestibuloespinal, se genera un estado llamado *rigidez de descerebración,* que se caracteriza por la hiperactividad de la musculatura antigravitatoria, principalmente del cuello, el tronco y las extremidades. La activación de los músculos antigravitatorios no encuentra oposición, porque se han seccionado los fascículos corticoespinal y rubroespinal, y existe una activación cortical de las fibras reticuloespinales bulbares. Aunque también se interrumpan los impulsos corticales que inciden en el sistema reticuloespinal protuberancial, existe suficiente activación residual, proveniente de otras señales exportadoras, como las vías somatosensitivas ascendentes y los núcleos cerebelosos. La exploración de la musculatura antigravitatoria revela una exaltación llamativa de los reflejos miotáticos, que se conoce como *espasticidad.* Se cree que las fibras reticuloespinales protuberanciales descendentes influyen principalmente en las motoneuronas γ. Así se ha confirmado mediante la observación de que al seccionar las raíces posteriores en esta situación desaparece la hiperactividad de la musculatura antigravitatoria. La mayor activación de estos músculos depende de las señales que emiten las motoneuronas γ sobre los husos musculares y la hiperactividad resultante de las fibras aferentes primarias Ia.

Sensaciones vestibulares y mantenimiento del equilibrio

Aparato vestibular (p. 704)

Los órganos del sentido vestibular se encuentran en un sistema de cavidades óseas en la porción petrosa del hueso temporal. Cada cavidad ósea aloja una cavidad membranosa o estructura tubular que contiene células pilosas sensitivas y los extremos terminales de las fibras sensitivas primarias del par craneal VIII que llegan hasta el cerebro. Las estructuras membranosas son los tres *conductos semicirculares* y dos cavidades más amplias, el *utrículo* y el *sáculo.*

Función del utrículo y el sáculo en el mantenimiento del equilibrio estático (p. 706)

El utrículo y el sáculo contienen, respectivamente, una pequeña estructura especializada llamada *mácula.* Se trata de un área aplanada con un diámetro aproximado de 2 mm, situada en el plano horizontal sobre la cara inferior del utrículo y el plano vertical del sáculo. La superficie de cada mácula está cubierta por una capa gelatinosa, que contiene cristales densos de carbonato de calcio denominados *estatoconias.*

La mácula contiene células de soporte y células pilosas sensitivas, cuyos cilios se proyectan en sentido ascendente hacia la capa gelatinosa. Cada célula dispone de aproximadamente 100 pequeños cilios llamados *estereocilios* y de un gran *cinetocilio.* Este último es siempre el cilio más alto y se coloca marginalmente en la superficie apical de la célula pilosa. Los estereocilios van perdiendo altura hacia el lado contrario al del cinetocilio. Existen filamentos diminutos que comunican la punta de cada cilio con el siguiente y abren los canales catiónicos de la membrana ciliar, bañada en endolinfa. Cuando los estereocilios se doblan hacia el cinetocilio, se

abren los canales catiónicos, entran iones positivos de la endolinfa en la célula y esta se despolariza. A la inversa, cuando los estereocilios se alejan del cinetocilio, se cierran los canales de la membrana y la célula se hiperpolariza. Los grupos de cilios de las células pilosas de cada mácula se orientan en una dirección concreta, de modo que unos se estimulan y otros se inhiben cuando la cabeza se mueve en una determinada dirección. El cerebro reconoce los patrones de excitación e inhibición de las fibras sensitivas y traduce dichos patrones en una orientación de la cabeza. El utrículo y el sáculo son sensibles a la *aceleración lineal* (pero no a la velocidad lineal). Cuando la cabeza se acelera en cualquier plano, con relación a la gravedad, las estatoconias se desplazan y mueven los cilios en una dirección específica, despolarizando algunas células e hiperpolarizando otras.

Detección de la rotación de la cabeza por los conductos semicirculares (p. 706)

Los tres conductos semicirculares membranosos, *conductos anterior, posterior* y *lateral,* se orientan en ángulos perpendiculares para representar los tres planos del espacio. El conducto lateral alcanza el plano horizontal verdadero cuando la cabeza se inclina 30° hacia delante, mientras que los conductos anterior y posterior se sitúan ambos en el plano vertical, con el anterior angulado 45° hacia delante y el posterior angulado 45° hacia atrás. El epitelio sensitivo de cada conducto está formado por una *ampolla,* compuesta por células pilosas sensitivas ciliadas coronadas por una pequeña *cresta ampollar,* que sobresale hacia una masa gelatinosa que la recubre, la *cúpula.* Cada conducto contiene *endolinfa,* que se desplaza libremente con la rotación de la cabeza; al hacerlo, la cúpula se inclina, junto con los cilios de las células pilosas que sobresalen hacia ella. El movimiento en un sentido causa despolarización y, en el contrario, hiperpolarización.

Cuando la cabeza empieza a girar (aceleración angular), la endolinfa de los conductos tiende a permanecer estable, debido a su inercia, y se produce cierto flujo de endolinfa en contra de la

rotación. La cúpula se inclina, los cilios se desplazan y las células pilosas se despolarizan o hiperpolarizan, dependiendo del sentido en el que se incline la cúpula. Si la cabeza sigue girando en la misma dirección, la endolinfa adopta la misma dirección y velocidad con la que gira la cabeza, la cúpula deja de inclinarse y ya no se estimulan las células pilosas. Cuando cesa la rotación, vuelve a establecerse un flujo de endolinfa con relación a la cúpula (en el sentido de la rotación); algunas células pilosas se despolarizan y otras se hiperpolarizan. Los conductos semicirculares no ayudan a mantener el equilibrio, sino, más bien, a señalar el comienzo (o el final) de la rotación de la cabeza; por tanto, su función es de naturaleza «predictiva».

Acciones reflejas vestibulares

- Los cambios bruscos en la orientación de la cabeza determinan ajustes posturales debidos a la activación de los receptores del utrículo, sáculo o conductos semicirculares. La activación de las respuestas motoras obedece a proyecciones de los núcleos vestibulares hacia el fascículo vestibuloespinal lateral.
- Cuando se modifica la orientación de la cabeza, los ojos deben moverse para mantener estable la imagen retiniana. Esta corrección se logra mediante las conexiones de los conductos semicirculares con los núcleos vestibulares, que luego controlan las motoneuronas de los pares craneales III, IV y VI a través de sus proyecciones en el fascículo longitudinal medial.
- Los propiorreceptores de los músculos y de las articulaciones del cuello emiten aferencias a los núcleos vestibulares que contrarrestan la sensación de desequilibrio cuando se dobla el cuello.
- Las señales de entrada del sistema visual, que indican un ligero desplazamiento en la posición de la imagen retiniana,

contribuyen a mantener el equilibrio cuando se daña el sistema vestibular.

Conexiones neuronales del aparato vestibular con el sistema nervioso central (p. 708)

Los núcleos vestibulares muestran interconexiones abundantes con los elementos de la formación reticular del tronco del encéfalo. Estas vías sirven para regular los movimientos oculares a través del fascículo longitudinal medial y controlar la postura del tronco y de los miembros, en combinación con los fascículos vestibuloespinales. Las conexiones anteriores permiten mantener los ojos en el objetivo cuando la orientación de la cabeza cambia. La percepción del movimiento de la cabeza y del cuerpo se obtiene a través de las aferencias vestibulares que alcanzan el tálamo y se proyectan después hasta la corteza cerebral. Se tienen muy pocos datos sobre la anatomía y la función de esta vía.

El sistema vestibular también emite extensas proyecciones hacia el cerebelo, del que, a su vez, recibe señales. El lóbulo floculonodular del cerebelo está relacionado con la función de los conductos semicirculares y, si se daña debido a alguna lesión, se produce una pérdida del equilibrio con los movimientos rápidos en la dirección en que se desplaza la cabeza. La úvula del cerebelo desempeña una misión parecida en el equilibrio estático.

Capítulo 57: Contribuciones del cerebelo y los ganglios basales al control motor global

El cerebelo y sus funciones motoras (p. 711)

El cerebelo resulta vital para la regulación de los movimientos rápidos. La lesión del cerebelo no suele ocasionar parálisis, sino una imposibilidad para utilizar los músculos afectados de forma rápida, fluida y coordinada.

Áreas anatómicas y funcionales del cerebelo (p. 711)

El cerebelo consta de una corteza con tres capas que rodean cuatro pares de núcleos de ubicación central. La corteza superficial presenta numerosos pliegues o láminas, parecidos a las circunvoluciones de la corteza cerebral. La corteza cerebelosa se divide en tres grandes lóbulos: *anterior, posterior* y *floculonodular.* Los lóbulos anterior y posterior se subdividen en el plano sagital en: 1) una porción central, el *vermis;* 2) una *zona intermedia* ligeramente más lateral, y 3) la *zona lateral* grande.

El vermis y la zona intermedia contienen un mapa somatotópico de la superficie corporal que refleja las aferencias sensitivas periféricas de los músculos, tendones, cápsulas articulares y algunos receptores cutáneos.

Los hemisferios laterales reciben principalmente aferencias de la corteza cerebral a través de los núcleos protuberanciales de la base. Las porciones de cada hemisferio muestran una organización somatotópica fracturada, lo que significa que algunas regiones corporales están espacialmente segregadas de las regiones vecinas. Así, un territorio del miembro inferior puede quedar próximo a parte de la cara, y algunas regiones corporales se representan en más de un lugar.

Los núcleos del cerebelo comprenden los *núcleos* medial o del *fastigio;* los núcleos *globoso* y *emboliforme,* que se denominan

colectivamente *núcleos interpuestos;* y el núcleo lateral o *dentado.* La salida de estos núcleos se dirige a la corteza cerebral a través del tálamo y al tronco del encéfalo.

Circuito neuronal del cerebelo (p. 712)

Vías de entrada (aferentes) al cerebelo

- La proyección aferente más grande, el *sistema pontocerebeloso,* se origina en células de los núcleos protuberanciales de la base. Casi todas las regiones de la corteza cerebral proyectan hacia células de los núcleos protuberanciales que dan origen a axones pontocerebelosos. Esta es la vía principal por la que la información cortical se transmite al cerebelo.
- Las proyecciones *olivocerebelosas* se originan en células de los núcleos olivares inferiores.
- Las fibras *espinocerebelosas* se originan en la médula espinal o el bulbo.
- Las fibras *reticulocerebelosas* se originan a partir de diversos grupos celulares del encéfalo.
- Las fibras *vestibulares* provienen de núcleos vestibulares y del aparato sensitivo vestibular.

Señales de salida (eferentes) desde el cerebelo (p. 713)

- Las porciones situadas en la línea media (vermis) de la corteza cerebelosa proyectan hacia el núcleo del fastigio (medial) cerebeloso y luego a los núcleos vestibulares y a la formación reticular.
- La corteza de la zona intermedia proyecta hacia los núcleos globoso y emboliforme (núcleos interpuestos), y después hacia los núcleos ventrolateral y ventral anterior del tálamo. Desde el tálamo, las señales son transmitidas a la corteza cerebral y los ganglios basales.
- Los hemisferios cerebrales proyectan hacia el núcleo dentado (lateral) del cerebelo y luego hacia los núcleos ventrolateral y

ventral anterior del tálamo, que proyectan hacia la corteza cerebral.

La unidad funcional de la corteza cerebelosa: la célula de Purkinje y la célula nuclear profunda (p. 714)

Las tres capas de la corteza cerebelosa, empezando desde la superficie pial, son la *capa molecular,* la *capa de células de Purkinje* y la *capa de células granulares.* El circuito fundamental a través de la corteza cerebelosa, que se repite cerca de 30 millones de veces, se ilustra en la figura 57-1. La clase celular principal es la célula de Purkinje, que recibe aferencias del árbol dendrítico, en forma de abanico, localizado en la capa molecular. Esta entrada procede de dos fuentes principales: 1) las *fibras trepadoras,* que se originan en las células del complejo olivar inferior, y 2) las *fibras paralelas,* que representan los axones de las células de los granos. Las células de los granos reciben aferencias sinápticas de las *fibras musgosas,* formadas por todos los demás sistemas aferentes cerebelosos. Otra clase de fibras aferentes, que aparentemente establece contacto sináptico con las células de Purkinje –las *fibras multicapa*–, se originan en grupos de células productoras de aminas biógenas, como el *locus ceruleus* y otros núcleos, incluidas partes del hipotálamo.

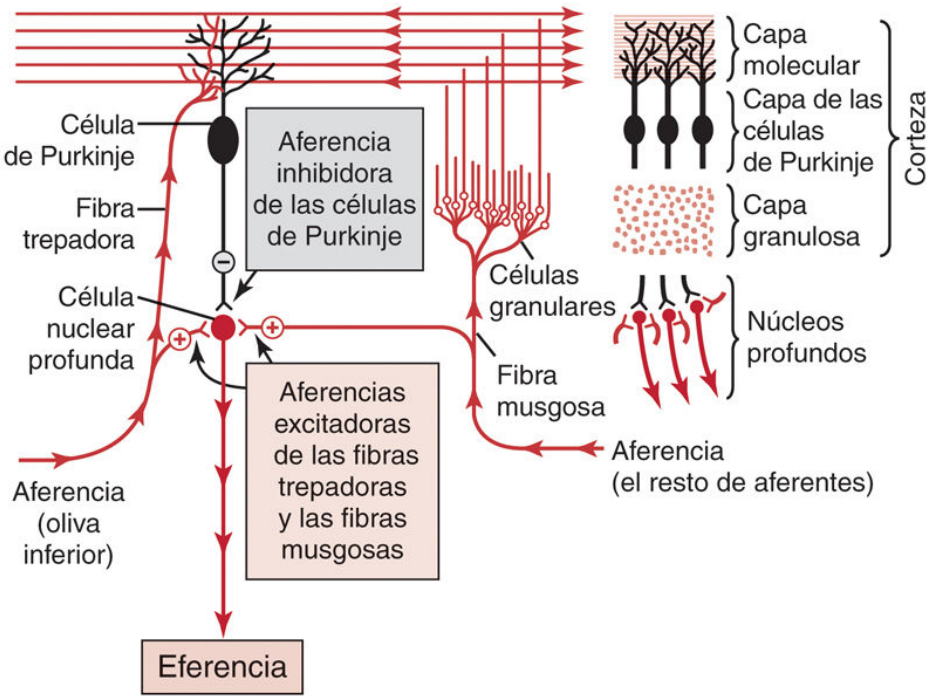


FIGURA 57-1 El *lado izquierdo* de esta figura muestra el circuito neuronal básico del cerebelo, con las neuronas excitadoras en *rojo* y la célula de Purkinje (una neurona inhibidora) en *negro. A la derecha* se ofrece la relación física entre los núcleos cerebelosos profundos y las tres capas de la corteza cerebelosa.

El circuito cerebeloso fundamental se completa con el axón de la célula de Purkinje, que establece contacto sináptico con uno de los núcleos cerebelosos, pese a que algunos axones de Purkinje se extienden hasta los núcleos vestibulares. La transmisión de las señales a través del circuito fundamental depende de otras tres consideraciones más:

1. Las células de Purkinje y las células nucleares del cerebelo poseen una actividad de fondo alta, que puede aumentar o disminuir.
2. Las células de los núcleos centrales reciben aferencias excitadoras directas de las fibras trepadoras y de la mayoría de los sistemas de fibras musgosas, mientras que la aferencia de las células de Purkinje es inhibidora.
3. Las otras tres interneuronas inhibidoras (células en cesta, células estrelladas, células de Golgi) de la corteza cerebelosa

modulan también la transmisión de las señales a través del circuito fundamental.

Función del cerebelo en el control motor global (p. 716)

El cerebelo posee una función de encendido-apagado

Durante casi cualquier movimiento, determinados músculos deben activarse y desactivarse con rapidez. Como las aferencias de las fibras musgosas y trepadoras pueden crear contactos excitadores directos con las células de los núcleos cerebelosos (las neuronas de salida del cerebelo), es probable que estas conexiones transmitan la señal de encendido. No obstante, las aferencias de las fibras musgosas y trepadoras también atraviesan la corteza cerebelosa para activar las células de Purkinje que inhiben las neuronas nucleares del cerebelo y, de esta manera, emiten la señal de apagado. Las lesiones del cerebelo impiden la ejecución de movimientos alternantes rápidos (p. ej., pronación/supinación de la muñeca), un déficit que se conoce como *disdiadococinesia.*

Las células de Purkinje aprenden a corregir los errores motores

Se ha propuesto que la entrada de las fibras trepadoras en una célula de Purkinje modifica su sensibilidad a la entrada por las fibras paralelas. La entrada por la fibra trepadora adquiere más vigor cuando se produce un desequilibrio entre el resultado previsto del movimiento y el real. De manera gradual, según se va ejercitando el movimiento, ese desequilibrio disminuye y la actividad de la fibra trepadora comienza a retornar al nivel previo. Durante el período de más actividad de la fibra trepadora, la célula de Purkinje presenta una capacidad mayor o menor de respuesta a la fibra paralela.

El vestibulocerebelo se asocia al tronco del encéfalo y a la médula espinal para regular el equilibrio y la postura

El vestibulocerebelo es la combinación del flóculo y del nódulo del cerebelo y de algunos núcleos vestibulares del tronco del encéfalo. Estos componentes del encéfalo calculan la velocidad y el sentido del movimiento, es decir, evalúan dónde se situará el cuerpo pocos milisegundos después. Este cómputo resulta clave para ejecutar el siguiente movimiento secuencial o para mantener el equilibrio. Como el circuito vestibulocerebeloso se asocia fundamentalmente a los músculos axiales y de la cintura, parece que este sistema interviene principalmente en el ajuste y mantenimiento de una postura adecuada a un determinado movimiento.

El espinocerebelo participa en el control de los movimientos de las extremidades

El espinocerebelo se compone de la zona intermedia de los lóbulos anterior y posterior, y de la mayor parte del vermis de los lóbulos anterior y posterior. Es la porción de la corteza cerebelosa que recibe la mayoría de las proyecciones ascendentes de la médula espinal (fascículo espinocerebeloso y cuneocerebeloso), en particular las aferencias de los husos musculares, los órganos tendinosos de Golgi y las cápsulas articulares. Asimismo, recibe señales desde la corteza cerebral, a través de los núcleos protuberanciales, de modo que dispone de información sobre los movimientos deseados y los movimientos reales.

El espinocerebelo podría amortiguar los movimientos. Así, cuando se mueve el miembro superior se genera un momento, que debe superarse para detener el movimiento. Si una lesión afecta al espinocerebelo, se produce una descarga exagerada. El miembro superior puede sobrepasar el objeto en una de las direcciones, para luego efectuar una corrección y sobrepasar el objeto en el sentido contrario, lo que a veces se interpreta como *temblor intencional* o *de acción.*

Los movimientos extremadamente rápidos, como los que ejecuta con los dedos una mecanógrafa, se denominan movimientos *balísticos.* Para ello, hay que planificar todo el movimiento, recorrer una determinada distancia y luego parar. Los movimientos

sacádicos de los ojos también son balísticos. Este tipo de movimientos se altera cuando se daña el espinocerebelo. El movimiento tarda en iniciarse, la fuerza de su acción es débil y tarda también en terminarse; esto da lugar a una exageración o desbordamiento del movimiento.

El cerebrocerebelo interviene en la planificación, secuenciación y sincronización del movimiento

Los hemisferios cerebelosos laterales reciben la mayoría de las aferencias de la corteza cerebral a través de los núcleos pontinos y ninguna proyección directa de la médula espinal. El plan de movimiento secuencial intencionado es transmitido desde la corteza premotora y sensitiva a la parte basal de la protuberancia, y luego a los núcleos del cerebelo y a la corteza del hemisferio lateral. Se ha descrito que la actividad del núcleo dentado refleja el movimiento que *será* ejecutado, y no el movimiento en curso.

Cuando se daña el hemisferio lateral, la sincronización de los movimientos secuenciales desaparece, es decir, el movimiento sucesivo comienza demasiado pronto o demasiado tarde y no se coordinan ni progresan en una secuencia ordenada movimientos complejos, como escribir o correr. La función sincrónica que interviene en el cálculo de la progresión de los fenómenos auditivos y visuales también se altera. Por tanto, una persona puede perder la capacidad de predecir a partir del sonido o de la vista la rapidez con la que se aproxima un objeto.

Anomalías clínicas del cerebelo (p. 719)

- La *dismetría* y la *ataxia* son movimientos en los que se sobrepasa o no se llega a alcanzar el objeto deseado. El efecto se denomina dismetría, y los movimientos anómalos se califican como atáxicos.
- La *hipermetría* es la imposibilidad de que la señal detenga el movimiento en el momento adecuado, de modo que la extremidad desborda el objeto deseado.

- La *disdiadococinesia* es la incapacidad para ejecutar movimientos rápidos y alternantes. La conmutación que hace pasar de la flexión a la extensión (o viceversa) no se sincroniza adecuadamente.
- La *disartria* es un defecto del habla que se caracteriza por la progresión inadecuada de una sílaba a la siguiente. El habla se entrecorta y algunas sílabas se sostienen y otras se caen demasiado pronto.
- El *temblor intencional* es un tipo de temblor que se presenta únicamente cuando se intenta un movimiento voluntario; se intensifica a medida que la extremidad se acerca al objeto.
- El *nistagmo cerebeloso* es un temblor ocular al intentar fijar un punto en la periferia del campo visual.
- La *hipotonía* es la disminución del tono muscular de la musculatura afectada, acompañada de una disminución de los reflejos.

Ganglios basales y sus funciones motoras (p. 720)

El término *ganglios basales* se refiere a la región del encéfalo comprendida por *el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, la sustancia negra* y *el núcleo subtalámico.* Estas estructuras se localizan en la profundidad de cada hemisferio cerebral.

Función de los ganglios basales en la ejecución de los patrones de actividad motora: el circuito del putamen

Un papel importante de los ganglios basales consiste en funcionar en asociación con el sistema corticoespinal para controlar los patrones complejos de la actividad motora. Los circuitos que interconectan los ganglios basales son intrincados y complejos. Estas conexiones se representan de forma rudimentaria en la figura 57-2.

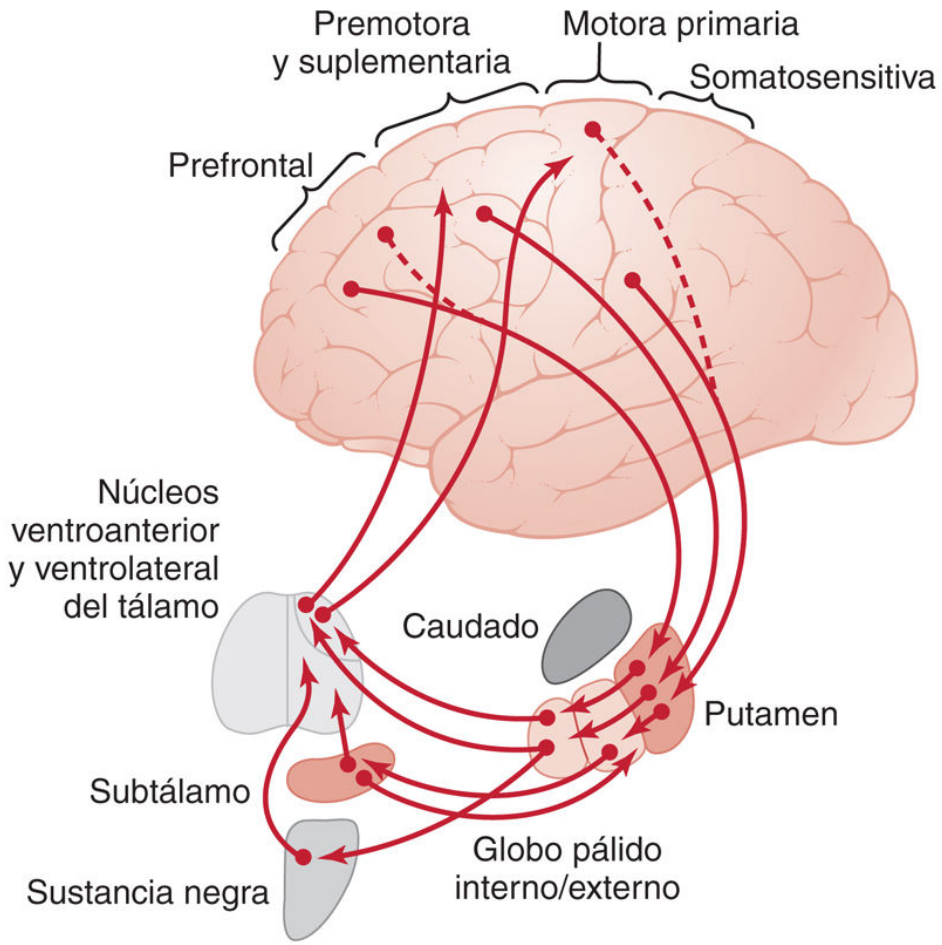


FIGURA 57-2 Circuito del putamen a través de los ganglios basales para la ejecución subconsciente de los patrones aprendidos de movimiento.

En general, las funciones en las que interviene el movimiento se relacionan fundamentalmente con el putamen, más que con el núcleo caudado. Las señales iniciadas en la corteza premotora y suplementaria son transmitidas al putamen y luego al globo pálido. Este último posee una subdivisión interna y otra externa, relacionadas sinápticamente entre sí, aunque también proyecta a otros lugares. El segmento externo está asociado de manera recíproca con el núcleo subtalámico, y el interno proyecta al tálamo y a la sustancia negra. Los núcleos motores del tálamo que reciben aferencias del pálido proyectan de nuevo a las regiones premotora y motora primaria de la corteza.

Este conjunto de conexiones crea una serie de bucles que asocian la corteza motora con partes del putamen y del globo pálido. A su vez, estas células proyectan a los núcleos motores del tálamo, que retransmiten señales a la corteza motora. Dentro de cada bucle existen dos circuitos, las vías *directa* e *indirecta.* La vía directa se dirige desde las neuronas inhibidoras del putamen hasta las células del segmento pálido interno, que luego se proyectan a los núcleos motores del tálamo. Las neuronas del segmento interno crean un circuito palidotalámico inhibidor, en el que participan neuronas talamocorticales que proyectan hacia la corteza motora. El resultado final es que las neuronas talamocorticales se desinhiben, lo que facilita la transmisión de estímulos excitadores desde el tálamo hasta la corteza motora. La vía directa *potencia* el movimiento.

Por el contrario, la *vía indirecta* genera una serie de señales inhibidoras transmitidas a través del putamen y del segmento externo del pálido que, normalmente, causan una desinhibición de las células del núcleo subtalámico. Las neuronas subtalámicas «se liberan» y envían señales excitadoras a las neuronas del segmento interno del pálido, que proporcionan aferencias inhibidoras a los núcleos motores del tálamo. De esta manera se reduce la activación talámica de la corteza motora y se enlentece la actividad motora iniciada en la corteza. Sin embargo, cuando ocurre una disfunción de esta vía (como en la enfermedad de Huntington), las neuronas de los núcleos motores del tálamo no se inhiben desde el segmento interno del pálido y, por este motivo, las neuronas talamocorticales excitan la corteza motora ocasionando movimientos involuntarios; estos movimientos no son iniciados voluntariamente por el paciente, quien no logra detenerlos. Las vías directa e indirecta se activan cuando se ejecuta un movimiento voluntario. La vía *directa* activa los músculos necesarios para la ejecución precisa del movimiento, mientras que la *indirecta* inhibe los músculos que interferirían en el movimiento deseado.

Además de la conectividad compleja, el medio sináptico de los ganglios basales contiene una amplia variedad de neurotransmisores; cada neurona del putamen y del caudado puede

expresar más de uno de ellos. En consecuencia, las lesiones de los ganglios basales dan una amplia gama de signos y síntomas clínicos.

- Las *lesiones del globo pálido* pueden provocar contorsiones de la mano y del brazo o de la cara, denominadas *atetosis.*
- Las *lesiones subtalámicas* pueden causar movimientos inestables de una extremidad, denominados *hemibalismo.*
- Las *lesiones del putamen* provocan movimientos de lanzamiento de una de las manos o de la cara, que reciben el nombre de *corea.*
- La *degeneración de las células dopaminérgicas de la sustancia negra* conduce a *enfermedad de Parkinson,* que se caracteriza por bradicinesia (movimientos lentos), marcha titubeante, falta de expresión de la cara y temblor en reposo («temblor de rodamiento de la píldora» o *pill-rolling*).

Función de los ganglios basales en el control cognitivo de las secuencias de los patrones motores: el circuito del caudado (p. 722)

Como el putamen, el núcleo caudado recibe proyecciones densas de la corteza cerebral; sin embargo, participan las áreas de asociación cortical más que la corteza motora. La salida del núcleo caudado se dirige al segmento interno del globo pálido y al tálamo, y termina finalmente en la corteza prefrontal, premotora y motora suplementaria. Así pues, al parecer, el caudado podría controlar los patrones motores asociados a la memoria de la experiencia previa. Cuando una persona afronta una amenaza, lo primero que hace es reconocer esa situación como peligrosa sobre la base de su experiencia anterior. Luego, emite un juicio para decidir la acción que ha de adoptarse en respuesta a esta amenaza. Si el juicio o la memoria de la experiencia previa se asocian a movimiento, es

probable que los circuitos del núcleo caudado contribuyan a regular estas acciones.

Función de los ganglios basales para modificar la secuencia de los movimientos y graduar su intensidad (p. 722)

La *velocidad* y la *amplitud* del movimiento constituyen dos parámetros fundamentales y se denominan *función de sincronización y de escalado.* Estos dos rasgos se alteran en las lesiones de los ganglios basales, principalmente las del núcleo caudado, lo que se correlaciona con el dato siguiente: la corteza parietal posterior (principalmente, la del hemisferio no dominante) es el lugar de las coordenadas espaciales del cuerpo y de su relación con el medio exterior. Esta parte de la corteza envía muchas proyecciones al núcleo caudado.

Síndromes clínicos ocasionados por la lesión de los ganglios basales (p. 723)

La enfermedad de Parkinson podría deberse a la destrucción de fibras nerviosas secretoras de dopamina

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por: 1) la presencia de *rigidez* en muchos grupos musculares; 2) un *temblor en reposo* sin que se realice ningún movimiento voluntario, y 3) dificultad para iniciar el movimiento *(acinesia).* Se cree que gran parte de esta sintomatología obedece a la destrucción progresiva de las células productoras de dopamina de la sustancia negra. Como se sabe, estas células se proyectan de forma difusa hacia el caudado y el putamen; la gravedad de los síntomas es aparentemente proporcional al grado de destrucción de las células de la sustancia negra.

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Como la destrucción celular hace que disminuya la dopamina, se puede administrar un *precursor de la dopamina,* la *levodopa,* para incrementar su disponibilidad. Esta sustancia atraviesa la barrera hematoencefálica, mientras que la dopamina no lo hace. Este tratamiento acarrea al menos dos grandes problemas: 1) no toda la levodopa llega sistemáticamente al encéfalo, ya que los tejidos situados fuera del sistema nervioso central pueden producir dopamina, y 2) a medida que van degenerando más y más neuronas de la sustancia negra, la dosis requerida de levodopa debe aumentarse.

- El *L-deprenilo* es un inhibidor de la monoaminooxidasa, la sustancia que descompone la dopamina después de su liberación en el encéfalo. Al parecer, retrasa la degeneración de las células de la sustancia negra y se puede combinar con la levodopa para incrementar la disponibilidad de dopamina.
- *Se ha ensayado el trasplante de neuronas fetales de la sustancia negra en el caudado y el putamen* con la intención de aumentar la concentración de dopamina, pero con un éxito muy bajo. Las células trasplantadas permanecen viables durante períodos muy cortos (semanas o meses), y el uso de tejido fetal abortado crea dilemas éticos. Se han modificado genéticamente líneas celulares cultivadas (p. ej., fibroblastos) para que produzcan dopamina, lo que empieza a ser prometedor como método alternativo.
- Una intervención llamada *palidotomía* se ha utilizado también como tratamiento. Se ha argumentado que los déficits motores que se observan en la enfermedad de Parkinson se deben a señales anómalas transmitidas desde el globo pálido hasta el tálamo. A pesar de que los efectos directos de la pérdida de dopamina se restringen, en principio, al caudado y al putamen, los axones que se proyectan al globo pálido siguen operando. Así pues, una de las modalidades consiste en colocar un electrodo en el globo pálido, cerca de las vías

de salida, y producir una lesión destructiva que interrumpa las proyecciones talámicas.

La enfermedad de Huntington es una enfermedad genética transmitida de forma autosómica dominante

De forma habitual, la enfermedad de Huntington no aparece hasta la tercera o cuarta década de la vida. Se caracteriza por movimientos *coreiformes* (de lanzamiento) de determinadas articulaciones que poco a poco van afectando a gran parte del cuerpo. Asociada a los déficits motores aparece una demencia también gradual. El sustrato neural de este trastorno se conoce peor que el de la enfermedad de Parkinson. Se cree que las neuronas productoras de ácido γ-aminobutírico del caudal y del putamen se destruyen, y quizá también las neuronas secretoras de acetilcolina de diversas porciones del encéfalo, incluida la corteza cerebral. Se ha aislado el gen causante de este defecto, que se ubica en el brazo corto del cromosoma 4.

Integración de las numerosas partes del sistema de control motor total (p. 724)

- *Nivel medular.* Los patrones de movimiento de casi todos los músculos corporales se organizan en la médula espinal. Estos patrones varían desde el reflejo de retirada relativamente sencillo hasta el movimiento coordinado de las cuatro extremidades.
- *Nivel romboencefálico (tronco del encéfalo).* En cuanto a la función somatomotora, las neuronas del tronco del encéfalo contribuyen decisivamente al control de los movimientos oculares reflejos que intervienen en el aparato sensitivo vestibular. Además, el tronco del encéfalo media en la regulación de la postura y del equilibrio, al estar influido por el sistema vestibular, y participa también en la regulación del tono muscular a través de las motoneuronas γ.
- *Nivel de la corteza motora.* La salida de la corteza motora se dirige a la médula espinal a través de la inmensa red de fibras del sistema corticoespinal. En general, las áreas motoras de la corteza pueden idear un programa motor único y específico que se envía a la médula espinal para activar diversos grupos musculares. Alternativamente, la corteza puede elegir entre el conjunto de patrones motores definidos por los circuitos intrínsecos de la médula.
- *Cerebelo.* El cerebelo actúa en diversos planos de la regulación jerárquica del movimiento. En el plano medular, facilita los reflejos miopáticos, de modo que potencia la capacidad para afrontar un cambio inesperado de la carga. En el tronco del encéfalo, el cerebelo está interconectado con el sistema vestibular y ayuda a regular la postura, el equilibrio y los movimientos oculares. La salida del cerebelo se dirige

fundamentalmente al tálamo, donde influye sobre la corteza cerebral, que emite órdenes motoras accesorias o programa por adelantado la progresión de un movimiento rápido en un sentido hacia un movimiento rápido en el sentido contrario.

- *Ganglios basales.* Estas neuronas y grupos celulares asociados participan con las áreas motoras de la corteza en el control de los patrones aprendidos del movimiento y los movimientos secuenciales múltiples concebidos para acometer tareas autogeneradas o con una guía interna. Esta función incluye también las modificaciones del programa motor que se precisan para regular la velocidad y la amplitud del movimiento.

Capítulo 58: Corteza cerebral, funciones intelectuales del cerebro, aprendizaje y memoria

Anatomía fisiológica de la corteza cerebral (p. 727)

La corteza cerebral se compone de una fina capa de neuronas, con un grosor de 2 a 5 mm con más de 80.000 millones de neuronas y una superficie total aproximada de 0,25 m^2.

La mayoría de las neuronas corticales pertenecen a una de estas tres categorías: 1) *granulares (o estrelladas);* 2) *fusiformes,* y 3) *piramidales.* Las células granulares son neuronas de axones cortos, con circuitos locales, que actúan principalmente como interneuronas y utilizan *glutamato* (excitador) o *ácido γ-aminobutírico* (inhibidor) como neurotransmisores. En cambio, las neuronas fusiformes y piramidales poseen axones largos que dan lugar a casi todas las fibras eferentes de la corteza. Las células fusiformes proyectan al tálamo, mientras que las neuronas piramidales lo hacen a otros lugares del hemisferio ipsi- o contralateral y a una serie de estructuras subcorticales, como el núcleo rojo, la base de la protuberancia y la médula espinal.

Las neuronas de la corteza cerebral se organizan en seis capas horizontales. La capa IV recibe señales sensitivas aferentes del tálamo, mientras que las neuronas de la capa V dan proyecciones subcorticales largas para el tronco del encéfalo y la médula espinal. Las fibras corticotalámicas se originan en células de la capa VI. Las interconexiones corticotalámicas revisten gran importancia, porque el daño aislado de la corteza determina, al parecer, una disfunción menor que el daño simultáneo de la corteza y del tálamo. Las capas I, II y III están especializadas en recibir aferencias y emitir eferencias a otras partes de la corteza del mismo hemisferio o del contralateral.

Funciones cumplidas por áreas corticales específicas (p. 728)

Muchas áreas de la corteza cerebral se especializan en funciones concretas. Algunas áreas, denominadas corteza *primaria,* presentan conexiones directas con la médula espinal para controlar el movimiento, y otras regiones primarias reciben aferencias sensitivas de núcleos del tálamo que representan cada uno de los sentidos especiales (excepto el olfato) y la sensibilidad somática. En las áreas corticales secundarias, denominadas corteza de *asociación,* se interconectan varias porciones de la corteza del mismo hemisferio o del contralateral.

Áreas de asociación (p. 729)

- El *área parietooccipitotemporal* abarca: 1) el *área parietal posterior,* que contiene las coordenadas espaciales para todas las partes del lado contrario del cuerpo y el espacio extrapersonal contralateral que rodea al cuerpo; 2) el área de comprensión del lenguaje, denominada *área de Wernicke,* situada en la circunvolución temporal superior; 3) el *área de circunvolución angular* del lóbulo parietal inferior para el procesamiento inicial del lenguaje visual (lectura), y 4) un *área para la nominación de los objetos,* ubicada en la porción anterior del lóbulo occipital.
- El *área de asociación prefrontal* opera en estrecha relación con las áreas motoras del lóbulo frontal, planificando patrones complejos y secuencias de movimiento. Gran parte de las aferencias provienen de la corteza de asociación parietooccipitotemporal y su salida principal alcanza el núcleo caudado, donde continúa el procesamiento. También interviene en funciones extramotoras, como las transformaciones asociadas a la memoria para la solución de

problemas y otros comportamientos con una guía interna. El área de asociación prefrontal contiene una región especializada, el *área de Broca,* que contribuye a los aspectos motores del habla y recibe aferencias del área de Wernicke del lóbulo temporal. El área de Broca emite señales para la corteza motora vecina que controla los músculos necesarios para la emisión del habla.

- La *corteza de asociación límbica* abarca el polo anterior del lóbulo temporal, la cara ventral del lóbulo frontal y parte de la corteza cingular. Participa de los procesos complejos de la conducta emocional y de la motivación, y está conectada con estructuras límbicas, como el hipotálamo, los cuerpos amigdalinos y el hipocampo.
- El *área de reconocimiento facial* se encuentra en las caras ventromediales de los lóbulos occipital y temporal.

Concepto de hemisferio dominante (p. 731)

Las funciones interpretativas del área de Wernicke, la circunvolución angular y las áreas motoras frontales del habla se encuentran más desarrolladas en uno de los hemisferios, el dominante. El hemisferio izquierdo es el dominante en el 95% de las personas, al margen de que sean diestras o zurdas. No se entiende todavía cómo uno de los hemisferios adquiere esta dominancia.

Al área de Wernicke se le suele asignar una *función interpretativa general,* ya que su lesión impide la comprensión del lenguaje hablado o escrito, aun cuando la persona no presente ningún déficit auditivo y pueda leer las palabras escritas en una página. De la misma manera, la lesión de la circunvolución angular (permaneciendo intacta el área de Wernicke) puede dejar indemne la capacidad de entender el lenguaje hablado, pero impide la comprensión de las palabras *escritas,* lo que se denomina *ceguera para las palabras.*

El área del hemisferio no dominante, que se corresponde con el área de Wernicke, contribuye también al lenguaje: se ocupa de entender el contenido emocional o entonación del lenguaje hablado. De la misma manera, una de las áreas del lóbulo frontal no

dominante se corresponde con la de Broca e imparte la entonación e inflexiones que imprimen un color o significado emotivo al habla. Así, estas áreas también resultan «dominantes» para una función concreta del lenguaje.

Funciones intelectuales superiores («ejecutivas») de las áreas de asociación prefrontales (p. 732)

La función de la corteza prefrontal es compleja y multifactorial, y puede explicarse describiendo los déficits que sufren personas con lesiones importantes de esta corteza:

- *Disminución de la agresividad y respuesta social inadecuada.* Estas características se reconocen mejor cuando las lesiones afectan a la cara ventral de la corteza prefrontal, que es el área de asociación límbica.
- *Incapacidad de alcanzar los objetivos o ejecutar pensamientos secuenciales.* La corteza prefrontal recoge información de áreas dispersas del encéfalo para dar solución a los problemas, tanto si se trata de una respuesta motora como de otro tipo. Sin esta función, los pensamientos pierden su progresión lógica y la persona no logra centrar la atención, sino que se distrae muchísimo.
- *La corteza prefrontal como asiento de la «memoria operativa».* La capacidad de almacenar y clasificar las informaciones que deben aplicarse en la función resolutiva de problemas se describe como «memoria operativa». Al combinar estas porciones de información almacenadas, una persona puede pronosticar, planear el futuro, demorar una respuesta mientras se recaba más información, considerar las consecuencias de los actos antes de realizarlos, correlacionar la información de varias fuentes y controlar los actos de acuerdo con las leyes sociales o morales. Todas estas

acciones se consideran funciones intelectuales superiores y, en principio, definen la experiencia humana.

Función del cerebro en la comunicación: recepción y emisión del lenguaje (p. 733)

La comunicación tiene dos aspectos: la recepción del lenguaje (el lado sensitivo) y su emisión (la vertiente motora). Algunas personas pueden oír o reconocer palabras escritas o habladas, pero no entienden su significado. Una lesión en el área de Wernicke puede provocar esta situación, que se conoce como *afasia receptiva* o *sensitiva,* o simplemente *afasia de Wernicke*. Si la lesión se extiende más allá de los confines del área de Wernicke, aparece una incapacidad total para la comunicación a través del lenguaje, que se denomina *afasia global.*

Si una persona puede formular el lenguaje verbal en su mente, pero no vocalizar la respuesta, se habla de *afasia motora,* que denota una lesión del área de Broca en el lóbulo frontal; este estado también se puede denominar *afasia de Broca.* El defecto no radica en el control de la musculatura necesaria para el habla, sino en la elaboración de los complejos patrones de activación neural y muscular que definen los aspectos motores del lenguaje. Las lesiones que dañan las áreas correspondientes del lenguaje del hemisferio no dominante determinan una *aprosodia sensitiva* (incapacidad para entender la cualidad emocional del habla) o *motora* (incapacidad para imprimir un contenido emocional al habla).

El cuerpo calloso y la comisura anterior transmiten pensamientos, recuerdos, aprendizaje y otros tipos de información entre los dos hemisferios cerebrales (p. 735)

El *cuerpo calloso* proporciona interconexiones abundantes para casi todas las áreas de los hemisferios cerebrales, con excepción de la

porción anterior de los lóbulos temporales, que se comunican a través de la *comisura anterior.* Algunas de las conexiones funcionales más importantes mediadas por estos dos fascículos fibrosos son estas:

- El cuerpo calloso facilita la comunicación del área de Wernicke del hemisferio izquierdo con la corteza motora del hemisferio derecho. Cuando falta esta conexión, no resulta posible el movimiento voluntario del lado izquierdo del cuerpo ante una orden.
- La información visual y somatosensitiva del lado izquierdo del cuerpo alcanza el hemisferio derecho. Sin el cuerpo calloso, esta información sensitiva no se extendería hasta el área de Wernicke del hemisferio izquierdo. En consecuencia, esta información no se procesa en el área de Wernicke, y se hace caso omiso del lado izquierdo y del campo visual izquierdo.
- Sin el cuerpo calloso, solo la mitad izquierda del cerebro podría entender las palabras escritas y habladas. El lado derecho solo entiende la palabra escrita y no el lenguaje verbal. Sin embargo, las respuestas emocionales pueden afectar a ambos lados del cerebro (y del cuerpo) si la comisura anterior está intacta.

Pensamientos, conciencia y memoria (p. 735)

Los sustratos neurales de los tres procesos del pensamiento, la conciencia y la memoria no se conocen bien. La *teoría holística* del pensamiento significa, en términos simplistas, que el todo es mayor que la suma de sus partes. Este concepto propone que el pensamiento obedece a una estimulación en forma de patrones de la corteza cerebral, el tálamo y el sistema límbico, y que cada una de estas regiones confiere un carácter o cualidad particular al proceso. La *conciencia* tal vez pueda describirse como el flujo continuo de conocimiento que tenemos sobre nuestro medio o sobre nuestros pensamientos sucesivos.

Memoria: funciones de la facilitación y la inhibición sinápticas (p. 736)

Las memorias aparecen por cambios en la transmisión sináptica entre las neuronas a raíz de la actividad neural previa. Estos cambios generan vías nuevas, vías facilitadas o vías inhibidas que aparecen en los circuitos neurales pertinentes. Estas vías nuevas o alteradas se denominan *huellas de la memoria.* Aunque concibamos las memorias como colecciones positivas de experiencias previas, probablemente muchas de ellas sean más bien negativas. Nuestra mente se ve inundada de información sensitiva, y una de las funciones esenciales del cerebro consiste en despreciar la información irrelevante o extraña a través de un proceso llamado *habituación.* Al contrario, el cerebro dispone de la capacidad para potenciar o almacenar determinadas huellas de la memoria mediante la *facilitación* de los circuitos sinápticos, un mecanismo conocido como *sensibilización de la memoria.*

Algunas memorias duran solo unos segundos y otras se extienden a lo largo de horas, días, meses o años. Por eso, se han descrito tres

categorías de memoria: 1) memoria a corto plazo, que dura únicamente segundos o minutos, salvo que se transforme en una memoria a largo plazo; 2) memoria a medio plazo, que dura entre días y semanas, pero acaba desapareciendo, y 3) memoria a largo plazo, que, una vez almacenada, se puede recuperar años más tarde o incluso permanecer toda la vida.

Memoria a corto plazo

La memoria a corto plazo se ilustra por el recuerdo de un número de teléfono nuevo a los pocos segundos o minutos si se piensa en él. Algunas de las teorías acerca del sustrato de este mecanismo son las siguientes: 1) este tipo de memoria se debe a una actividad neural continua en un circuito reverberante; 2) ocurre por la activación de sinapsis de terminaciones presinápticas que, de forma característica, dan lugar a una facilitación o inhibición prolongadas, y 3) la acumulación de calcio en las terminaciones axónicas puede, finalmente, incrementar la salida sináptica desde ese terminal.

Memoria a medio plazo

La memoria a medio plazo puede deberse a cambios químicos o físicos pasajeros de la membrana presináptica o postsináptica, que persisten entre unos minutos y varias semanas. Como se muestra en la figura 58-1, la estimulación de un terminal facilitador, simultánea a la activación de otra aferencia sensitiva, hace que se libere serotonina en los lugares sinápticos del terminal sensitivo. La estimulación de los receptores de serotonina activa la adenilato ciclasa del terminal sensitivo principal, con lo que se forma monofosfato de adenosina cíclico, que causa una liberación de proteína cinasa y la fosforilación de una proteína que bloquea los canales de potasio del terminal sensitivo. El descenso en la conductancia de potasio prolonga los potenciales de acción que alcanzan el terminal sensitivo, con lo que aumenta la entrada de calcio en el terminal y se acelera la liberación del neurotransmisor desde el terminal sensitivo, facilitándose la transmisión por dicha sinapsis.

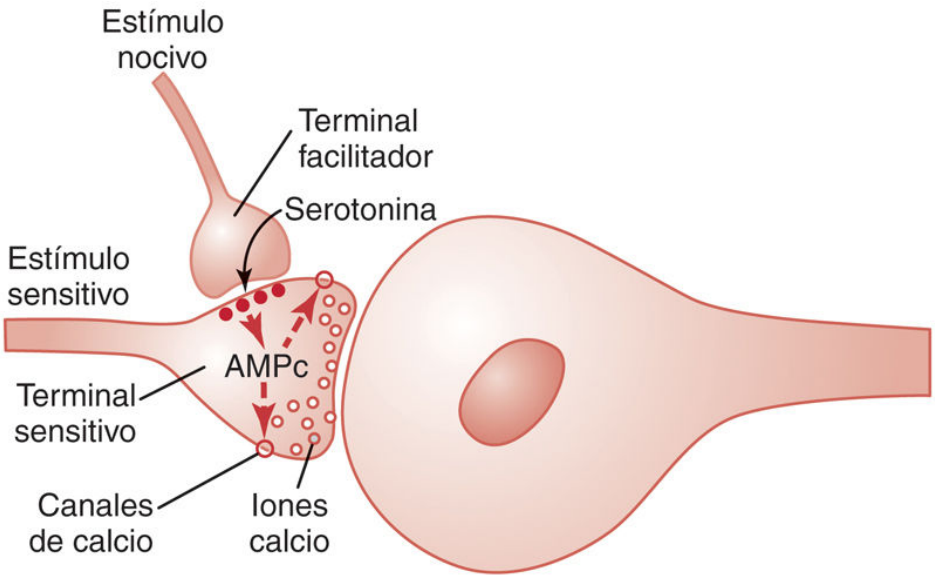


FIGURA 58-1 Posible mecanismo neuronal para la memoria a medio plazo. *AMPc*, monofosfato de adenosina cíclico.

Memoria a largo plazo

Se cree que la memoria a largo plazo es consecuencia de *cambios estructurales* en la sinapsis, que potencian o suprimen la conducción de las señales. Estos cambios estructurales abarcan: 1) un aumento en el número de los lugares de liberación de las vesículas sinápticas; 2) un aumento en el número de las vesículas sinápticas; 3) un aumento en el número de los terminales sinápticos, y 4) una alteración en la forma o en el número de las espinas postsinápticas.

Consolidación de la memoria (p. 738)

Para que las memorias se conserven a largo plazo han de *consolidarse*, es decir, deben iniciarse los cambios químicos o estructurales que dan lugar a la memoria a largo plazo. Por lo general, se precisan de 5 a 10 min para una consolidación mínima, mientras que para una consolidación robusta se requiere 1 h o más, lo cual requiere la síntesis de ARN mensajero y proteínas en las neuronas.

La *repetición* de una misma información, una y otra vez, dentro de la mente potencia la transferencia a largo plazo de la memoria a corto plazo. Con el tiempo, los rasgos esenciales de la experiencia

sensitiva se van fijando cada vez más en los almacenes de la memoria. Además, durante la consolidación, las memorias se codifican en diversas categorías de información. Así, se comparan las semejanzas y diferencias entre las experiencias recientes y remotas sobre un determinado asunto, y se almacena la información correspondiente.

Función del hipocampo y otras regiones del encéfalo en la memoria (p. 739)

Las lesiones del hipocampo determinan una *amnesia anterógrada* con incapacidad para crear o almacenar memorias *nuevas.* Las memorias establecidas antes de la lesión no se ven afectadas; al parecer, la causa reside en que el hipocampo (y el núcleo dorsomedial del tálamo) está conectado con los denominados centros de *castigo y recompensa.* En otras palabras, nuestras experiencias se asocian en el hipocampo con placer o castigo, lo que es la base que da inicio a la memorización. La pérdida de la memoria a largo plazo ocurre con las lesiones del tálamo y, a veces, cuando se daña el hipocampo. Se ha formulado que el tálamo puede formar parte del mecanismo de búsqueda y «lectura» en los almacenes de la memoria. Las personas con lesiones hipocámpicas no tienen problema en las destrezas físicas de aprendizaje, que solo precisan una repetición manual y no implican ninguna verbalización ni otro tipo de inteligencia simbólica de orden superior. Esto hace pensar que los mecanismos de la memoria para las funciones se reparten en más de una región encefálica.

Capítulo 59: El sistema límbico y el hipotálamo: mecanismos encefálicos del comportamiento y la motivación

Sistemas activadores-impulsores del encéfalo (p. 741)

Sin una transmisión continua de las señales nerviosas desde el encéfalo inferior al cerebro, este no puede funcionar. Las señales del tronco del encéfalo activan el cerebro de dos maneras: 1) estimulando la actividad de fondo por amplias regiones del cerebro, y 2) activando sistemas neurohumorales que liberan neurotransmisores específicos, facilitadores o inhibidores, parecidos a las hormonas, en determinadas áreas cerebrales.

Control de la actividad cerebral mediante señales excitadoras continuas procedentes del tronco del encéfalo (p. 741)

El área excitadora reticular, situada en la formación reticular de la protuberancia y del mesencéfalo, es un impulsor de la actividad cerebral

El área excitadora reticular emite proyecciones descendentes para la médula espinal con un efecto excitador de las motoneuronas que inervan la musculatura antigravitatoria. Esta misma área reticular envía fibras rostrales a diversos lugares, incluido el tálamo, desde donde las neuronas distribuyen las señales a todas las regiones de la corteza cerebral.

Las señales que alcanzan el tálamo son de dos tipos. La primera proviene de las grandes neuronas reticulares colinérgicas, se transmite con rapidez y excita el cerebro durante unos pocos milisegundos. La segunda se origina en pequeñas neuronas reticulares que generan potenciales de acción relativamente lentos que terminan, principalmente, en los núcleos intralaminar y reticular del tálamo. Las señales excitadoras de estos últimos núcleos se

acumulan lentamente y producen un efecto generalizado que controla la excitabilidad de fondo de las neuronas corticales.

El grado de actividad del área excitadora reticular depende principalmente de las vías somatosensitivas ascendentes, en concreto, de las vías del dolor. Así se dedujo de experimentos con animales, en los que el tronco del encéfalo se seccionó en un lugar inmediatamente rostral a la entrada del nervio trigémino; esta sección elimina, en efecto, todas las aferencias somatosensitivas ascendentes y el área reticular excitadora se queda en silencio en cuanto el animal pasa a un estado parecido al del coma. La corteza también proporciona señales excitadoras descendentes para el área reticular excitadora, que establecen una retroalimentación positiva y permiten que la actividad cerebral refuerce la acción del sistema reticular ascendente. El tálamo y la corteza están asociados mediante conexiones recíprocas. Parte del «pensamiento» podría basarse en la creación de una memoria como consecuencia de la transferencia continua de señales desde el tálamo a la corteza y desde esta al tálamo.

La parte inferior del tronco del encéfalo, en la porción ventromedial del bulbo, contiene un área reticular inhibidora

Como el área reticular excitadora más rostral, la región inhibidora reticular emite proyecciones descendentes para la médula, que inhibe la actividad de los músculos antigravitatorios. De modo similar, el área reticular inhibidora proyecta rostralmente, reduciendo la excitación del cerebro a través de los sistemas serotoninérgicos, como se expone más adelante.

Control neurohormonal de la actividad encefálica (p. 742)

Un segundo método por el que se modifica la actividad de fondo del cerebro depende de proyecciones de grupos celulares, que utilizan neurotransmisores excitadores o inhibidores, con una función parecida a la de las hormonas; estas tres sustancias son: *noradrenalina, dopamina* y *serotonina.*

- El *sistema noradrenérgico* se origina en las neuronas del *locus ceruleus,* situado en la parte rostral de la protuberancia y caudal del mesencéfalo. Estas células poseen axones inusitadamente largos, con una proyección difusa sobre muchas áreas del encéfalo, entre otras el tálamo y la corteza cerebral. La noradrenalina ejerce un efecto excitador sobre la mayoría de sus dianas sinápticas, pero, en algunas regiones, determina una inhibición. Con frecuencia, la noradrenalina surte efectos *moduladores,* es decir, por sí misma no genera un potencial de acción en la neurona efectora, sino que, más bien, eleva la excitabilidad celular y aumenta las posibilidades de descarga de potenciales de acción con el siguiente estímulo.
- La mayoría de las *neuronas dopaminérgicas* se concentran en dos lugares del mesencéfalo que dan origen a los sistemas mesoestriado y mesolímbico. Las neuronas de la porción compacta *(pars compacta)* de la *sustancia negra* representan una fuente importante de fibras dopaminérgicas con proyección rostral a los núcleos caudado y cutáneo en forma de *sistema nigroestriado.* Las proyecciones dopaminérgicas pueden ser excitadoras o inhibidoras. Las neuronas de algunos circuitos de los ganglios basales disponen de receptores que generan potenciales postsinápticos excitadores cuando se unen a la dopamina, mientras que

otros receptores de diferentes circuitos poseen el efecto contario (inhibición). En el núcleo tegmentario ventral, situado inmediatamente medial y posterior a la porción reticular de la sustancia negra, hay un segundo grupo de neuronas dopaminérgicas, que proyectan de manera difusa hacia el lóbulo frontal, la parte ventral del estriado, los cuerpos amigdalinos y otras estructuras límbicas asociadas con el refuerzo positivo. Se cree que la actividad excesiva de las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales para la parte ventral del estriado y la corteza prefrontal puede contribuir a desarrollar esquizofrenia.

- Los *núcleos del rafe* son agrupaciones relativamente pequeñas, finas y separadas de células adyacentes a la línea media en distintos planos del tronco del encéfalo y se extienden desde el mesencéfalo hasta el bulbo. La mayoría de estas neuronas (no todas) utilizan la *serotonina* como neurotransmisor, y un elevado número de las células productoras de serotonina proyectan hacia el tálamo y la corteza. La serotonina, una vez liberada en la corteza, ejerce casi siempre efectos inhibidores.

Otros sistemas neurotransmisores desempeñan funciones importantes en el tálamo y en la corteza cerebral, como las encefalinas y las endorfinas, el ácido γ-aminobutírico, el glutamato, la vasopresina, la corticotropina, la hormona estimulante de melanocitos α, el neuropéptido Y, la adrenalina, la histamina, las endorfinas, la angiotensina II, el péptido vasoactivo intestinal y la neurotensina.

Sistema límbico (p. 744)

El sistema límbico es un sistema combinado de circuitos neuronales que controla la conducta emocional y los impulsos motivacionales. Este enorme complejo de estructuras cerebrales consta de elementos subcorticales y corticales. El *grupo subcortical* abarca el *hipotálamo,* el *septum,* el *área paraolfatoria,* el *epitálamo,* el *núcleo anterior del tálamo,* el *hipocampo,* el *núcleo amigdalino* y parte de los *ganglios basales.* Alrededor de las estructuras subcorticales se encuentra la corteza límbica, compuesta por la corteza orbitofrontal, la circunvolución subcallosa, la circunvolución cingular y la circunvolución parahipocámpica. Entre las estructuras subcorticales, la principal fuente de aferencias es el hipotálamo; se comunica con los núcleos del tronco del encéfalo a través del fascículo prosencefálico medial, que conduce las señales en los dos sentidos: hacia el tronco del encéfalo y de vuelta al prosencéfalo.

Anatomía funcional del sistema límbico: posición clave del hipotálamo (p. 744)

La influencia del hipotálamo se extiende caudalmente hasta el tronco del encéfalo y rostralmente hasta el diencéfalo, la corteza límbica y la hipófisis. El hipotálamo controla: 1) muchas funciones vegetativas y endocrinas, y 2) numerosos aspectos de la conducta y la motivación.

Funciones reguladoras vegetativas y endocrinas

El hipotálamo se puede dividir en varios grupos celulares responsables de ciertas funciones, aunque la localización de la función no es precisa.

- La *regulación cardiovascular* se basa en el control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y se centra, en general, en las áreas hipotalámicas posterior y lateral, que aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca, o en el área

preóptica, que reduce la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Estos efectos están mediados por centros cardiovasculares de la formación reticular protuberancial y bulbar.

- La *regulación de la temperatura corporal* está controlada por neuronas del área preóptica que detectan cambios en la temperatura de la sangre que fluye a su través. Los incrementos o decrementos térmicos transmiten una señal a las células correspondientes para activar mecanismos reductores o elevadores de la temperatura corporal.
- La *regulación del agua corporal* depende de mecanismos que generan sed o regulan la excreción urinaria de sal y agua. El centro de la sed está en la parte lateral del hipotálamo; cuando se eleva la osmolalidad en los tejidos locales aparecen ganas de «beber». Las neuronas del núcleo supraóptico liberan la hormona antidiurética (vasopresina) hasta la neurohipófisis, desde donde pasa a la circulación; actúa sobre los túbulos y conductos colectores del riñón para aumentar la reabsorción de agua y concentrando la orina.
- Las *contracciones uterinas y la expulsión de leche* por las mamas son estimuladas por la *oxitocina,* liberada por las neuronas del núcleo paraventricular.
- La *regulación de la función gastrointestinal y la alimentación* está controlada por diversas áreas hipotalámicas. La parte lateral del hipotálamo responde al deseo de buscar alimento y, si se daña esta región, se establece el ayuno. El núcleo ventromedial se denomina centro de la saciedad, ya que su actividad envía una señal para «dejar de comer». Los núcleos mamilares intervienen en algunos reflejos relacionados con la toma de alimentos, como lamerse los labios y deglutir.
- La *regulación de la adenohipófisis* depende de los factores estimuladores e inhibidores por el hipotálamo, vehiculados por un sistema porta, hasta el lóbulo anterior de la hipófisis. Aquí actúan sobre las células glandulares productoras de las hormonas adenohipofisarias. Las neuronas hipotalámicas

que producen estos factores se encuentran en la zona periventricular, el núcleo arqueado y el núcleo ventromedial.

- El *control de los ritmos circadianos* por el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo. Las neuronas del NSQ actúan como «reloj maestro», con un marcapasos que determina la frecuencia que sigue un ritmo circadiano y que es fundamental para mantener el patrón circadiano recurrente de 24 h del sueño y la vigilia. El NSQ está organizado en grupos funcionales específicos que controlan los patrones rítmicos de los relojes biológicos en casi todos los tejidos y órganos del cuerpo. Aunque los ritmos circadianos del NSQ son endógenos y autosostenidos, se ven alterados («entrenados») por los cambios del entorno como la temperatura y los tiempos del ciclo de luz-oscuridad.

Funciones conductuales a cargo del hipotálamo y de estructuras límbicas asociadas

La conducta emocional se altera cuando se estimula o se lesiona el hipotálamo. Los efectos estimuladores abarcan: 1) incremento de la actividad general, que determina ira y agresión; 2) sensación de tranquilidad, placer y recompensa; 3) temor y sentimientos de castigo y aversión, y 4) excitación sexual. Los efectos causados por las lesiones del hipotálamo consisten en: 1) pasividad extrema y pérdida de los impulsos, y 2) ingestión excesiva de sólidos y líquidos, ira y conducta violenta.

Funciones de «recompensa» y de «castigo» cumplidas por el sistema límbico (p. 748)

Los lugares principales que producen una sensación placentera de recompensa, cuando son estimulados, se sitúan a lo largo del fascículo prosencefálico medial, principalmente en la parte lateral y ventromedial del hipotálamo. En cambio, las áreas que, cuando se estimulan, originan un comportamiento aversivo son la sustancia

gris periacueductal del mesencéfalo, las zonas periventriculares del tálamo y del hipotálamo, el núcleo amigdalino y el hipocampo.

Asociación de la ira con los centros de castigo (p. 749)

La estimulación intensa de los centros aversivos de la porción lateral del hipotálamo y de la zona periventricular provoca una respuesta de ira de los animales, que se caracteriza por una postura defensiva, extensión de las garras, elevación de la cola, bufido y expulsión de saliva, gruñido y piloerección. Normalmente, la actividad de la porción ventromedial del hipotálamo controla la reacción de ira.

Importancia de la recompensa o el castigo en el comportamiento (p. 749)

Gran parte de la conducta diaria está controlada por el castigo y la recompensa. La administración de tranquilizantes inhibe los centros de castigo y recompensa, y reduce, de forma general, la afectividad conductual. Estos fármacos no resultan, sin embargo, selectivos, y a veces deprimen también otras funciones hipotalámicas, causando efectos secundarios potencialmente nocivos. Además, la estimulación del centro de recompensa o castigo tiende a dejar ciertas huellas en la memoria, y se dice que la respuesta a estos estímulos se refuerza. Los estímulos básicamente indiferentes suelen generar habituación.

Funciones específicas de otros componentes del sistema límbico (p. 749)

Hipocampo

La estimulación del hipocampo puede causar ira, pasividad y un impulso sexual excesivo. El hipocampo es hiperexcitable; así pues, incluso los estímulos eléctricos débiles pueden producir crisis epilépticas. Las lesiones del hipocampo generan una profunda incapacidad para crear memorias nuevas basadas en cualquier tipo de simbolismo verbal (lenguaje), lo que se denomina *amnesia anterógrada.* Así, el hipocampo probablemente transmite señales para consolidar la memoria (p. ej., transformar la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo).

Cuerpo amigdalino

El cuerpo amigdalino es un gran grupo celular localizado en el polo medial anterior de cada lóbulo temporal y consta de dos subdivisiones: un grupo nuclear *corticomedial* y otro grupo *basolateral* de núcleos. La salida amigdalina es variada y extensa, y alcanza la corteza, el hipocampo, el *septum,* el tálamo y el hipotálamo. La estimulación amigdalina modifica la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la motilidad gastrointestinal, la defecación y la micción, la dilatación pupilar, la piloerección y la secreción de las hormonas adenohipofisarias. Además, puede ocasionar movimientos involuntarios del tipo de posturas tónicas, movimientos circulares, clonos, y movimientos asociados al olfato y a la alimentación. También pueden aparecer comportamientos como ira, temor, huida y actividad sexual. La destrucción bilateral de los lóbulos temporales da origen al *síndrome de Klüver-Bucy,* que se caracteriza por oralidad extrema, desaparición del miedo, disminución de la agresividad,

mansedumbre, cambios en la conducta alimentaria, ceguera psíquica y excitación sexual excesiva.

Corteza límbica

Las contribuciones concretas de las distintas porciones de la corteza límbica no se conocen bien. Los datos de su función provienen principalmente de lesiones de esta corteza. La distribución bilateral de la parte anterior de la corteza temporal produce el síndrome de Klüver-Bucy, ya descrito en el apartado anterior. Las lesiones bilaterales de la corteza orbitocentral posterior ocasionan insomnio y agitación. La destrucción bilateral de las cortezas cingular anterior y subcallosa determina una reacción extrema de ira.

Capítulo 60: Estados de actividad cerebral: sueño, ondas cerebrales, epilepsia, psicosis y demencia

Sueño (p. 753)

El sueño se define como un estado de inconsciencia, del que se puede despertar mediante una estimulación sensitiva u otros estímulos. Existen dos tipos de sueño completamente diferentes que se alternan entre sí: el sueño de ondas lentas, y el sueño de movimientos oculares rápidos (REM).

Sueño de ondas lentas

Es el sueño profundo y reparador, caracterizado por descensos en el tono vascular periférico, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y el índice metabólico. Durante el sueño de ondas lentas puede haber sueños, pero en general no se recuerdan.

Sueño REM

Es el llamado *sueño paradójico,* porque el cerebro se encuentra bastante activo y se producen contracciones de la musculatura esquelética. De manera característica, el sueño REM se produce en episodios que ocupan aproximadamente el 25% del tiempo de sueño en los adultos jóvenes. Cada episodio dura de 5 a 30 min y se repite en intervalos aproximados de 90 min. Cuando una persona está muy cansada, puede faltar el sueño REM, que acaba retornando a medida que se va reponiendo. El sueño REM cuenta con algunas características importantes: 1) en él se producen sueños que a menudo se recuerdan, al menos en parte; 2) despertar a una persona del sueño REM cuesta más, aunque por las mañanas solemos despertarnos durante este período; 3) el tono muscular se encuentra muy disminuido; 4) la frecuencia cardíaca y la respiración se tornan irregulares; 5) a pesar de la hipotonía, se producen contracciones musculares, además de movimientos oculares rápidos, y 6) el metabolismo cerebral se incrementa hasta en un 20% y el electroencefalograma (EEG) muestra ondas cerebrales características del estado de vigilia.

Teorías básicas sobre el sueño (p. 754)

Inicialmente se propugnó la teoría *pasiva* del sueño, según la cual se pensaba que el sueño ocurre sencillamente cuando el sistema reticular activador disminuye su actividad. Este concepto fue cuestionado a partir de experimentos con animales en los que se seccionaba el tronco del encéfalo por un plano protuberancial medio, con el resultado de que el animal jamás dormía. Hoy se cree que el sueño obedece a un mecanismo *activo* que inhibe otras regiones del encéfalo.

Centros neuronales, sustancias neurohumorales y mecanismos capaces de causar sueño: posible función específica de la serotonina

El sueño puede aparecer si se estimula una de tres regiones cerebrales. El lugar más potente es el *rafe de la parte caudal de la protuberancia* y *del bulbo.* Muchas de las neuronas de los núcleos del rafe utilizan la *serotonina* como transmisor, y los fármacos que bloquean la síntesis de serotonina impiden el sueño.

La estimulación del *núcleo del tracto solitario* induce también el sueño, pero solo si también operan los núcleos del rafe.

La activación del *plano supraquiasmático del hipotálamo* o de los *núcleos de la línea media del tálamo* genera sueño. Sin embargo, en algunos estudios se ha comprobado que los valores sanguíneos de la serotonina son más bajos durante el sueño que durante la vigilia, lo que sugiere que podría haber otras sustancias participantes. Una posibilidad reside en el *péptido de muramilo,* que se acumula en el líquido cefalorraquídeo y en la orina. Si se inyectan microgramos de esta sustancia en el tercer ventrículo, se induce el sueño a los pocos minutos.

El sueño REM se potencia con los agonistas colinérgicos. Según se cree, las proyecciones de las neuronas colinérgicas de la formación reticular del mesencéfalo dan cuenta del inicio del sueño REM. Estas

proyecciones podrían activar las neuronas que fomentan el sueño REM, y evitarían los sistemas que contribuyen al establecimiento del estado de vigilia y estimulan el sistema reticular activador.

Los efectos fisiológicos del sueño (p. 755)

La vigilia (falta de sueño) prolongada se asocia a un pensamiento perezoso, irritabilidad e incluso conducta psicótica. El sueño restaura el equilibrio normal de la actividad en muchas regiones del cerebro, desde los centros intelectuales superiores de la corteza hasta las funciones vegetativa y conductual del hipotálamo y del sistema límbico. La privación de sueño influye en otros sistemas corporales reguladores de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el tono vascular periférico, la actividad muscular, la tasa metabólica basal y el sistema inmunitario. Normalmente, las personas duermen más cuando se encuentran mal. El sueño inducido por la enfermedad es beneficioso, según se cree, porque redirige los recursos energéticos de las demandas nerviosas y motoras a luchar contra las agresiones infecciosas o dañinas, aunque los mecanismos de estos procesos no se conocen bien.

Ondas cerebrales (p. 756)

Los potenciales eléctricos que se originan cerca de la superficie del cerebro y se registran por fuera, en la cabeza, se denominan ondas encefálicas, y su registro, *electroencefalograma.* Los potenciales registrados varían entre 0 y 200 μV, y la frecuencia oscila desde una onda cada pocos segundos hasta 50 o más por segundo. Pueden verse patrones característicos de las ondas, algunos de ellos particulares de ciertas anomalías del encéfalo. Se han descrito cuatro patrones fundamentales de ondas encefálicas: *α, β, θ* y *δ.*

- Las *ondas α* son ondas rítmicas con una frecuencia de 8 a 12 Hz y unos 50 μV; se detectan en personas normales, despiertas, pero en reposo (con los ojos cerrados).
- Las *ondas β* se producen en frecuencias de 14 a 80 Hz y a un voltaje inferior a 50 μV cuando se abren los ojos a la luz. Para que se registren estas ondas, las proyecciones talamocorticales deben estar intactas; además, con toda probabilidad, se requiere la función de las aferencias reticulares ascendentes hacia el tálamo.
- Las *ondas θ* tienen una frecuencia de 4 a 7 Hz y se dan principalmente en las regiones parietal y temporal de los niños, pero pueden aparecer en los adultos durante un estrés emocional. Asimismo, se asocian a trastornos cerebrales y estados cerebrales degenerativos.
- Las *ondas δ* son todas las ondas inferiores a 3,5 Hz que aparecen durante el sueño profundo, en las enfermedades orgánicas graves del cerebro y en los lactantes. Las ondas δ persisten en la corteza en ausencia de aferencias del tálamo y de los centros encefálicos inferiores. Como pueden verse en el sueño de ondas lentas, este estado del sueño probablemente se debe a una liberación de la corteza con respecto a la influencia de los centros inferiores.

Efecto de los diversos niveles de actividad cerebral sobre la frecuencia del EEG (p. 757)

A medida que se avanza desde un estado de alerta hasta otro de sueño profundo, ocurre un cambio gradual en la actividad de las ondas encefálicas, que pasa de ondas de bajo voltaje y alta frecuencia (α) a otras de alto voltaje y baja frecuencia (δ). Estos cambios también se describen como la progresión desde una actividad *desincronizada* (alerta) hasta patrones *sincrónicos* (sueño profundo). El sueño REM es paradójico, puesto que es un estado de sueño, si bien el encéfalo manifiesta una actividad asíncrona característica de la vigilia.

Convulsiones y epilepsia (p. 757)

Las convulsiones son interrupciones temporales de la función cerebral causadas por una actividad neuronal excesiva e incontrolada. Pueden oscilar entre fenómenos experienciales apenas perceptibles y convulsiones espectaculares. Se deben a múltiples posibles estados neurológicos o médicos, como trastornos electrolíticos, hipoglucemia, fármacos, eclampsia, meningitis por encefalopatía hipertensiva y otros trastornos.

A diferencia de las convulsiones sintomáticas, la epilepsia es una afección crónica caracterizada por convulsiones recurrentes que pueden ir desde síntomas breves y casi indetectables a períodos de agitación intensa y convulsiones evidentes. De modo característico, se describen tres tipos de epilepsia: *epilepsia tónico-clónica generalizada, epilepsia de ausencias* y *epilepsia focal.*

- *Epilepsia tónico-clónica generalizada (gran mal).* Es la variedad más grave y, al parecer, se debe a descargas intensas en muchas regiones del encéfalo, entre otras, la corteza, el tálamo y el tronco del encéfalo. Al principio, las crisis tónicas generalizadas afectan a gran parte del cuerpo y se siguen de crisis tónico-clónicas alternantes. La actividad puede persistir de 3 a 4 min y seguirse de una depresión postictal del sistema nervioso, en el que la persona queda estuporosa, somnolienta y fatigada durante horas. La actividad EEG durante una de estas crisis revela patrones característicos de alto voltaje y alta frecuencia. Las crisis de epilepsia tónico-clónica generalizada se desencadenan en las personas sensibles por: 1) fuertes estímulos emocionales; 2) alcalosis causada por hiperventilación; 3) fármacos; 4) fiebre, o 5) ruidos fuertes o destellos luminosos. Además, los traumatismos craneoencefálicos y los tumores cerebrales pueden ocasionar crisis. Las crisis tónico-clónicas

generalizadas se dan en personas predispuestas a las anomalías en los circuitos electrógenos del encéfalo.

- *Epilepsia (crisis) de ausencia (petit mal).* La actividad crítica es menos intensa cuando la persona pierde el conocimiento durante 3 a 30 s y muestra pequeñas fasciculaciones de los músculos que rodean la cabeza o la cara, en particular parpadeo. Dicha actividad también implica un funcionamiento anómalo del sistema talamocortical. Una crisis de ausencia puede progresar en ocasiones hasta una crisis tónico-clónica generalizada.
- *Convulsiones epilépticas focales (parciales).* Este tipo de actividad crítica puede afectar a casi cualquier región del encéfalo y casi siempre se debe a una alteración local, por ejemplo, una cicatriz, un tumor, isquemia o una malformación congénita. La presentación habitual consiste en una fasciculación muscular focal que progresa hasta afectar las regiones corporales adyacentes. A menudo, el EEG localiza el foco inicial de actividad encefálica anómala para su extirpación quirúrgica.

Funciones de los sistemas neurotransmisores específicos en los trastornos cerebrales (p. 760)

Depresión y psicosis maníaco-depresivas

La depresión y la psicosis maníaco-depresiva pueden obedecer a una menor producción de noradrenalina, serotonina o ambas. Para tratar la depresión pueden utilizarse fármacos que incrementan los efectos excitadores de la noradrenalina, como los inhibidores de la monoaminooxidasa y los antidepresivos tricíclicos. También pueden ser eficaces los fármacos que potencian la acción de la serotonina. Los trastornos maníaco-depresivos (trastorno bipolar) responden eficazmente a los compuestos de litio, que reducen las acciones de la liberación de noradrenalina y promueven la síntesis de la serotonina.

Esquizofrenia (p. 760)

Se han dado al menos tres posibles explicaciones de la esquizofrenia, que se diagnostica en personas que oyen voces, tienen delirios de grandeza o experimentan un miedo o una paranoia intensos. Estas explicaciones comprenden: 1) circuitos anómalos en la corteza prefrontal; 2) actividad excesiva de los sistemas de dopamina que proyectan hacia la corteza, o 3) función anómala del sistema de circuitos límbicos relacionado con el hipocampo. La teoría de una salida excesiva de dopamina apunta a las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas (sistema dopaminérgico mesolímbico), que se diferencian de las de la sustancia negra (asociadas a la enfermedad de Parkinson). Las pruebas a favor de esta teoría provienen de la respuesta de los síntomas esquizofrénicos a fármacos, como la clorpromacina y el haloperidol, que son antagonistas y agonistas inversos de la dopamina, respectivamente.

Enfermedad de Alzheimer y demencia (p. 761)

La enfermedad de Alzheimer, que se observa principalmente en las personas mayores, se caracteriza por la acumulación de *placas amiloides* y ovillos neurofibrilares en áreas dispersas del encéfalo, como la corteza cerebral, el hipocampo y los ganglios basales. La demencia grave que aparece podría relacionarse con una pérdida generalizada de las aferencias colinérgicas de la corteza cerebral a causa de la destrucción de las neuronas del núcleo basal de Meynert. Muchos pacientes manifiestan, además, una alteración genética de la apolipoproteína E, proteína que transporta el colesterol.

Existen también evidencias de que las enfermedades cerebrovasculares causadas por hipertensión y ateroesclerosis pueden desempeñar un papel clave en la demencia. En aproximadamente el 10% de los encéfalos de personas con demencia se observan señales únicamente de demencia vascular. En personas mayores con enfermedad de Alzheimer, las vasculopatías son frecuentes, y aproximadamente el 50% de los pacientes presentan evidencias patológicas de «ictus silenciosos», que son pequeños infartos cerebrales causantes de síntomas no fáciles de apreciar.

Capítulo 61: El sistema nervioso autónomo y la médula suprarrenal

El *sistema nervioso autónomo* es la porción del sistema nervioso que controla las funciones viscerales del organismo. Este sistema regula con rapidez la presión arterial, la motilidad y la secreción gastrointestinales, el vaciamiento de la vejiga, la sudoración, la temperatura corporal y muchas otras actividades.

Organización general del sistema nervioso autónomo (p. 763)

Las porciones centrales del sistema nervioso autónomo se localizan en el *hipotálamo,* el *tronco del encéfalo* y la *médula espinal.* Los centros encefálicos superiores, como la *corteza límbica* y partes de la *corteza cerebral,* influyen en la actividad del sistema nervioso autónomo, al emitir señales al hipotálamo y a las zonas encefálicas inferiores.

El sistema nervioso autónomo suele también operar a través de *reflejos viscerales.* Las señales sensitivas subconscientes de un órgano visceral entran en los ganglios autónomos, el tronco del encéfalo o el hipotálamo, y luego emiten de nuevo *respuestas reflejas subconscientes* directas hacia el órgano visceral, regulando sus actividades.

Las señales autónomas eferentes son transmitidas por los distintos órganos del cuerpo a través de dos grandes subdivisiones, el *sistema nervioso simpático* y el *sistema nervioso parasimpático.*

El sistema nervioso autónomo es un sistema motor para los órganos viscerales, los vasos sanguíneos y las glándulas secretoras. El soma de la *neurona preganglionar* se encuentra en el tronco del encéfalo o en la médula espinal. El axón de esta motoneurona visceral se proyecta a modo de fibra preganglionar delicadamente mielinizada hacia un *ganglio autónomo.* La neurona posganglionar posee su soma en el ganglio y emite un axón amielínico, la *fibra posganglionar,* a las células viscerales efectoras.

En general, los *ganglios simpáticos* se localizan cerca del sistema nervioso central, mientras que los *parasimpáticos* están próximos a los tejidos efectores. Las vías simpáticas tienen fibras preganglionares cortas y posganglionares largas; en cambio, las parasimpáticas poseen fibras preganglionares largas y posganglionares cortas.

Anatomía fisiológica del sistema nervioso simpático

Las motoneuronas viscerales de la división simpática del sistema nervioso autónomo se localizan en el *asta intermediolateral* de la médula espinal, desde el nivel T1 hasta L2. Los axones de estas motoneuronas abandonan la médula espinal a través de la *raíz ventral,* desde donde el axón toma uno de estos tres caminos:

1. Entra en la *cadena simpática* a través del *ramo blanco* y termina en el nivel original.
2. Entra en la cadena simpática a través del ramo blanco y asciende o desciende antes de terminar en un nivel diferente de la cadena.
3. Entra en la cadena simpática a través del ramo blanco y sale sin establecer sinapsis con un *nervio esplácnico* para terminar en un *ganglio prevertebral.*

La neurona posganglionar se origina en uno de los ganglios de la cadena simpática o en los ganglios prevertebrales. Desde cualquiera de estos lugares, las fibras posganglionares viajan hacia su destino.

Las fibras simpáticas preganglionares recorren todo el camino hasta la médula suprarrenal sin establecer sinapsis

Las fibras simpáticas preganglionares que inervan la médula suprarrenal se originan en el asta intermediolateral de la médula y recorren las cadenas simpáticas y los nervios esplácnicos hasta alcanzar la médula suprarrenal, donde terminan directamente en unas células neuronales modificadas que segregan *adrenalina* y *noradrenalina* al torrente sanguíneo. Las células secretoras de la médula suprarrenal derivan, desde el punto de vista embrionario, del tejido nervioso y son análogas a las neuronas posganglionares.

Anatomía fisiológica del sistema nervioso parasimpático

Las motoneuronas viscerales del sistema nervioso autónomo parasimpático se localizan en núcleos concretos del tronco del encéfalo o en los segmentos medulares sacros 2 a 4. Los axones de estas motoneuronas salen del tronco del encéfalo con los *pares craneales III, VII, IX* y *X,* o de la médula sacra con los *nervios pélvicos.*

Las fibras parasimpáticas del *tercer par craneal* llegan a los esfínteres de la pupila y a los músculos ciliares del ojo. Las fibras del *séptimo par craneal* discurren hasta las glándulas lagrimal, nasal y submandibular; y las del *noveno par craneal* lo hacen a la glándula parótida. Cerca del 75% de todas las fibras nerviosas parasimpáticas se encuentran en el *décimo par craneal,* el *nervio vago.* El nervio vago proporciona inervación parasimpática al corazón, los pulmones, el esófago, el estómago, el intestino delgado, la mitad proximal del colon, el hígado, la vesícula biliar, el páncreas y las porciones superiores de los uréteres.

Las *fibras parasimpáticas sacras* reparten sus fibras al colon descendente, recto, vejiga y porciones inferiores de los uréteres y genitales externos.

Características básicas del funcionamiento simpático y parasimpático (p. 765)

Los dos neurotransmisores fundamentales del sistema nervioso autónomo son la *acetilcolina* y la *noradrenalina.* Las neuronas autónomas que segregan acetilcolina se denominan *colinérgicas,* y las que segregan noradrenalina, *adrenérgicas.* Todas las neuronas preganglionares de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo son colinérgicas. Así pues, la acetilcolina y las sustancias análogas excitan las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas.

Casi todas las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático segregan acetilcolina y son colinérgicas. La mayoría de las neuronas posganglionares simpáticas segregan noradrenalina y son adrenérgicas. Sin embargo, las fibras nerviosas simpáticas posganglionares de las glándulas sudoríparas y tal vez de algunos vasos sanguíneos son colinérgicas.

Síntesis y secreción de acetilcolina y noradrenalina por las terminaciones nerviosas posganglionares

La acetilcolina se sintetiza en las terminaciones de las fibras nerviosas colinérgicas a través de la reacción de la *acetil coenzima A* con la *colina.* Después de su liberación por las terminaciones nerviosas colinérgicas, la enzima *acetilcolinesterasa* degrada enseguida la acetilcolina.

La noradrenalina y la adrenalina se sintetizan a partir del aminoácido *tirosina.* La tirosina se convierte en *dopa,* que luego se transforma en *dopamina;* la dopamina se convierte más tarde en noradrenalina. En la médula suprarrenal, esta reacción continúa un

paso más y el 80% de la noradrenalina se transforma en *adrenalina*. La acción de la noradrenalina acaba con su recaptación en las terminaciones nerviosas adrenérgicas o con su difusión desde las terminaciones nerviosas hacia los líquidos circundantes.

Receptores de los órganos efectores (p. 767)

Los receptores colinérgicos se subdividen en muscarínicos y nicotínicos

Los receptores muscarínicos utilizan proteínas G como mecanismo de señalización y se encuentran en todas las células efectoras estimuladas por las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático y en las estimuladas por las neuronas colinérgicas posganglionares del sistema nervioso simpático. Los receptores nicotínicos son canales iónicos activados por ligandos y se localizan en la sinapsis entre las neuronas preganglionares y posganglionares de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, y en la unión neuromuscular del músculo esquelético.

Receptores adrenérgicos α y β

Existen dos tipos principales de receptores α, llamados α_1 y α_2, que se unen a proteínas G diferentes. Los receptores β se dividen en β_1, β_2 y β_3, dado que algunas sustancias químicas solo afectan a determinados receptores β. Los receptores β también utilizan las proteínas G para señalización.

La noradrenalina y la adrenalina poseen afinidades algo diferentes por los receptores adrenérgicos α y β. La noradrenalina excita principalmente los receptores α y, en menor medida, los β. La adrenalina excita ambos por igual. Los efectos relativos de la noradrenalina y la adrenalina sobre los diferentes órganos efectores dependen de los tipos de receptores existentes en estos órganos.

La estimulación de los receptores α ocasiona vasoconstricción, dilatación del iris, y contracción de los esfínteres rectal y vesical.

La estimulación de los receptores β_1 acelera la frecuencia cardíaca y aumenta la fuerza de contracción. La estimulación de los receptores β_2 determina una vasodilatación de la musculatura esquelética, broncodilatación, relajación uterina, producción de calor y glucogenólisis. La estimulación de los receptores β_3 induce una liposis en el tejido adiposo y la transformación de la energía lipídica en calor (termogenia).

Acciones excitadoras e inhibidoras de la estimulación simpática y parasimpática (p. 768)

La estimulación simpática produce efectos excitadores en algunos órganos e inhibidores en otros. De la misma manera, la estimulación parasimpática excita algunos órganos e inhibe otros. A veces, las dos divisiones del sistema nervioso autónomo actúan de forma recíproca sobre un órgano: un sistema aumenta la actividad y el otro la reduce. Sin embargo, la mayoría de los órganos están sujetos a una regulación dominante por uno de los dos sistemas.

Efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre órganos concretos (p. 768)

Ojos

El sistema nervioso autónomo regula dos funciones oculares: la *apertura pupilar* y el *enfoque del cristalino.* La estimulación simpática contrae el *músculo dilatador radial* del iris y produce una midriasis, mientras que la parasimpática contrae el *músculo esfínter circular* del iris y constriñe la pupila. El enfoque del cristalino está regulado casi exclusivamente por el sistema nervioso parasimpático. La excitación parasimpática contrae el músculo ciliar, que libera la tensión del

ligamento suspensorio del cristalino y hace que se torne más convexo. De esta manera, el ojo puede enfocar los objetos cercanos.

Glándulas

Las *glándulas nasales, lagrimales, salivales* y *gastrointestinales* son estimuladas poderosamente por el sistema nervioso parasimpático y producen grandes cantidades de secreciones acuosas. La estimulación simpática determina una vasoconstricción de los vasos sanguíneos que perfunden las glándulas y, a menudo, reducen la tasa de secreción glandular. La estimulación simpática surte un efecto directo sobre las células glandulares alimentarias, al propiciar la formación de una secreción concentrada, que contiene más enzimas y moco.

Las *glándulas sudoríparas* segregan grandes cantidades de sudor cuando son estimuladas por los medios simpáticos. La estimulación parasimpática no modifica la secreción de las glándulas sudoríparas. Las fibras simpáticas para la mayoría de las glándulas sudoríparas son colinérgicas; casi todas las demás fibras simpáticas son adrenérgicas.

Las *glándulas apocrinas* de las axilas producen una secreción espesa y olorosa a consecuencia de la estimulación simpática, pero no responden a la estimulación parasimpática. Las glándulas apocrinas están controladas por fibras adrenérgicas más que colinérgicas.

Plexo nervioso intramural del tubo digestivo

La estimulación simpática y parasimpática puede modificar la actividad digestiva, al aumentar o reducir la actividad del plexo intramural *(sistema nervioso entérico intestinal).* En general, la estimulación parasimpática aumenta la actividad general del tubo digestivo. La función normal del tubo digestivo no depende demasiado de la estimulación simpática. Sin embargo, una estimulación simpática poderosa inhibe el peristaltismo y aumenta el tono de diversos esfínteres del tubo digestivo.

Corazón

La estimulación simpática acelera la frecuencia cardíaca y aumenta la fuerza de contracción del miocardio. La estimulación parasimpática ejerce el efecto contrario.

Vasos sanguíneos sistémicos

La estimulación simpática produce una vasoconstricción de muchos vasos sanguíneos, en particular de las vísceras abdominales y de la piel de las extremidades.

Presión arterial

El control rápido de la presión arterial está determinado por dos factores: la propulsión de la sangre en el corazón y la resistencia al flujo de la sangre a través de los vasos sanguíneos. La estimulación simpática aumenta la propulsión cardíaca y la resistencia al flujo, con lo que provoca un incremento de la presión arterial. La estimulación parasimpática reduce la capacidad de bombeo del corazón, pero apenas modifica las resistencias vasculares periféricas. Esta modificación produce una ligera caída de la presión arterial.

Otras funciones corporales

La mayoría de las estructuras endodérmicas, como los conductos hepáticos, la vesícula biliar, el uréter, la vejiga urinaria y los bronquios, se inhiben con la estimulación simpática y se excitan con la parasimpática. Además, la estimulación simpática surte varios efectos metabólicos, por ejemplo, liberación de glucosa en el hígado, aumento de la glucemia, aumento de la glucogenólisis en el hígado y en los músculos, aumento de la fuerza de la musculatura esquelética, incremento del metabolismo e incremento de la actividad mental. Los sistemas simpático y parasimpático intervienen también en el acto sexual, según se explica en los capítulos 81 y 82.

Función de la médula suprarrenal (p. 770)

La estimulación de la médula suprarrenal por los nervios simpáticos hace que se liberen grandes cantidades de adrenalina y

noradrenalina a la sangre circulante. Aproximadamente el 80% de la secreción de la médula suprarrenal corresponde a la adrenalina y el 20% a la noradrenalina. Los efectos de la adrenalina y de la noradrenalina liberadas por la médula duran entre 5 y 10 veces más que cuando son liberadas por las neuronas simpáticas, ya que estas hormonas desaparecen lentamente de la sangre durante un período de 2 a 4 min.

La noradrenalina circulante causa vasoconstricción, aumenta la frecuencia y la contractilidad cardíacas, inhibe el tubo digestivo y dilata las pupilas. La adrenalina circulante, por su capacidad para estimular con fuerza los receptores β, tiene un mayor efecto sobre la función cardíaca que la noradrenalina. La adrenalina solo produce una débil constricción de los vasos sanguíneos musculares, con lo que aumenta ligeramente la presión arterial, pero incrementa mucho el gasto cardíaco.

La médula suprarrenal libera adrenalina y noradrenalina de forma simultánea en el momento en que se produce una estimulación directa de otros órganos por una activación simpática generalizada. Este doble mecanismo de estimulación simpática proporciona un factor de seguridad que garantiza un rendimiento óptimo en caso de necesidad.

«Tono» simpático y parasimpático (p. 771)

La actividad basal del sistema nervioso autónomo se conoce como *tono simpático* y *parasimpático.* El tono simpático y el parasimpático permiten que una sola división del sistema nervioso autónomo aumente o reduzca la actividad de un órgano visceral o constriña o dilate un lecho vascular. En condiciones normales, el tono simpático constriñe las arteriolas sistémicas hasta la mitad de su diámetro máximo, mientras que el parasimpático mantiene la motilidad normal del tubo digestivo.

Descargas aisladas o masivas del sistema nervioso autónomo (p. 773)

En algunos casos, el sistema nervioso simpático se torna hiperactivo y genera una reacción difusa en todo el cuerpo, denominada *respuesta de alarma* o *de estrés.* Otras veces, la división simpática se activa o inactiva solo en determinadas zonas del cuerpo, por ejemplo, produciendo una vasodilatación local y sudoración en respuesta a un aumento local de la temperatura.

El sistema nervioso parasimpático suele producir cambios sumamente específicos de la función visceral, por ejemplo, de la secreción salival y gástrica o del vaciamiento vesical y rectal. Además, los reflejos cardiovasculares parasimpáticos suelen actuar únicamente sobre el corazón: la frecuencia del latido aumenta o disminuye, pero apenas se modifican las resistencias vasculares.

La activación difusa del sistema nervioso simpático se desencadena con el miedo, la ira o un dolor intenso. La respuesta de alarma o de estrés que sigue suele denominarse *reacción de lucha o huida.* La activación simpática difusa aumenta la presión arterial, el flujo sanguíneo muscular, el metabolismo, la glucemia, la glucogenólisis y el estado de alerta, y reduce el flujo sanguíneo hacia el tubo digestivo y los riñones, además de acortar el tiempo de coagulación. Estos efectos permiten a la persona acometer una actividad bastante más agotadora de lo que sería posible de otro modo.

Control bulbar, pontino y mesencefálico del sistema nervioso autónomo (p. 773)

Muchas áreas neuronales de la sustancia reticular del tronco del encéfalo y del núcleo del tracto solitario del bulbo, protuberancia y mesencéfalo, así como muchos núcleos especiales, controlan funciones autónomas, como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la secreción glandular del tubo digestivo, el peristaltismo gastrointestinal y el grado de contracción de la vejiga urinaria.

Las señales del hipotálamo o incluso del cerebro modifican la actividad de casi todos los centros de control autónomo del tronco del encéfalo. Así, la estimulación de las áreas apropiadas,

principalmente de la parte posterior del hipotálamo, activa lo suficiente los centros cardiovasculares del bulbo como para doblar la presión arterial. De manera análoga, otros centros hipotalámicos regulan la temperatura corporal, aumentan o reducen la salivación y la actividad gastrointestinal, y fomentan el vaciamiento vesical. Hasta cierto punto, por tanto, los centros autónomos del tronco del encéfalo actúan como estaciones de relevo para las actividades reguladoras iniciadas en los niveles encefálicos superiores, principalmente en el hipotálamo.

Farmacología del sistema nervioso autónomo (p. 774)

Fármacos que actúan sobre órganos efectores adrenérgicos: simpaticomiméticos

Los fármacos que actúan como la noradrenalina y la adrenalina sobre la terminación nerviosa simpática se denominan *simpaticomiméticos* o *adrenérgicos.* A esta categoría pertenecen muchos fármacos, que difieren entre sí en el grado de estimulación de los distintos receptores adrenérgicos y en la duración de sus efectos. La mayoría de los simpaticomiméticos poseen acciones que duran entre 30 min y 2 h, mientras que la acción de la noradrenalina y la adrenalina es de tan solo 1 a 2 min.

El fármaco *fenilefrina* estimula específicamente los receptores α. El *isoproterenol* estimula los receptores β_1 y β_2, y el *salbutamol* solo los receptores β_2.

Fármacos liberadores de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas

Algunos fármacos poseen una acción simpaticomimética indirecta al inducir la liberación de la noradrenalina desde las vesículas de almacenamiento en las terminaciones nerviosas simpáticas, en lugar de activar directamente los receptores adrenérgicos. Los fármacos *efedrina, anfetamina* y *tiramina* pertenecen a este grupo de compuestos.

Fármacos que bloquean la actividad adrenérgica

La actividad adrenérgica se puede bloquear en varios puntos: 1) la *reserpina* impide la síntesis y el almacenamiento de la noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas; 2) la *guanetidina* evita la

liberación de noradrenalina a partir de las terminaciones simpáticas, y 3) la *fenoxibenzamina* y la *fentolamina* bloquean los receptores α_1 y α_2. Entre los bloqueantes α_1-adrenérgicos selectivos se incluyen la *prazosina* y la *terazosina,* mientras que la *yohimbina* bloquea los receptores α_2. El *propranolol* bloquea los receptores β_1 y β_2, mientras que el *atenolol,* el *nebivolol* y el *metoprolol* son bloqueantes principalmente de los receptores β_1.

Fármacos que actúan sobre órganos efectores colinérgicos

Los receptores de acetilcolina situados en las células nerviosas posganglionares de los sistemas nervioso simpático y parasimpático son de *tipo nicotínico,* y los de los órganos efectores parasimpáticos, de *tipo muscarínico.* Los fármacos que actúan como la acetilcolina sobre los órganos efectores se denominan, pues, *parasimpaticomiméticos* o *muscarínicos.* La *pilocarpina* actúa directamente sobre el receptor colinérgico de tipo muscarínico. La acción muscarínica de este fármaco estimula, además, las fibras simpáticas colinérgicas que inervan las glándulas sudoríparas, produciendo una sudoración profusa.

Fármacos que prolongan la actividad de la acetilcolina

Algunos fármacos no ejercen ningún efecto directo sobre los receptores colinérgicos, sino que prolongan la acción de la acetilcolina al inhibir la *acetilcolinesterasa* y, por tanto, prevenir la destrucción rápida de la acetilcolina; algunos ejemplos son la *neostigmina,* la *piridostigmina* y el *ambenonio.*

Fármacos que bloquean la actividad colinérgica

Los fármacos que bloquean el efecto de la acetilcolina sobre los receptores colinérgicos de tipo muscarínico se denominan *antimuscarínicos.* Entre ellos se encuentran la *atropina,* la *homatropina* y la *escopolamina,* que no modifican la acción nicotínica de la

acetilcolina sobre las neuronas posganglionares o el músculo esquelético.

Fármacos que estimulan o bloquean las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas

Todas las neuronas simpáticas y parasimpáticas posganglionares contienen el receptor de acetilcolina de tipo nicotínico. Los fármacos que estimulan las neuronas posganglionares de la misma forma que la acetilcolina se denominan *nicotínicos.* La nicotina excita las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas al mismo tiempo, con lo que induce una fuerte vasoconstricción simpática y aumenta la actividad gastrointestinal.

Fármacos bloqueantes de la transmisión de los impulsos desde las neuronas preganglionares a las posganglionares

Los *fármacos bloqueantes ganglionares* inhiben el efecto de la acetilcolina como estimulador de las neuronas posganglionares de los sistemas simpático y parasimpático de manera simultánea. El *tetraetilamonio,* el *hexametonio* y el *pentolinio* se utilizan para bloquear la actividad simpática, pero rara vez la parasimpática. El efecto del bloqueo simpático enmascara con creces el efecto del bloqueo parasimpático en muchos tejidos. Aunque los bloqueantes ganglionares se pueden utilizar para reducir rápidamente la presión arterial de los pacientes con hipertensión grave, poseen varios efectos adversos y son difíciles de controlar, lo que limita su uso.

Capítulo 62: Flujo sanguíneo cerebral, líquido cefalorraquídeo y metabolismo cerebral

La función del encéfalo está íntimamente ligada al flujo sanguíneo cerebral. Si cesa todo el flujo sanguíneo del encéfalo, se pierde el conocimiento al cabo de 5 a 10 s debido a que la falta de aporte de oxígeno al encéfalo provoca prácticamente un cese de su actividad metabólica.

Flujo sanguíneo cerebral (p. 777)

El flujo sanguíneo cerebral de un adulto varía normalmente entre 50 y 65 ml/100 g, es decir, entre 750 y 900 ml/min, por término medio; así pues, aunque el encéfalo constituye solo el 2% del peso corporal aproximadamente, recibe casi el 15% del gasto cardíaco total en reposo.

El flujo sanguíneo cerebral está regulado por el metabolismo del encéfalo

Hay tres factores metabólicos –*dióxido de carbono, iones hidrógeno, oxígeno*– con un poderoso efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral. El dióxido de carbono se combina con el agua para dar ácido carbónico, que se disocia parcialmente formando iones hidrógeno. Los iones hidrógeno inducen una vasodilatación cerebral proporcional a su concentración en la sangre cerebral. Las sustancias que incrementan la acidez del encéfalo y, en consecuencia, la concentración de iones hidrógeno aumentan el flujo sanguíneo cerebral; entre estas sustancias se encuentran el ácido láctico, el ácido pirúvico y otros ácidos que se forman durante el metabolismo. La disminución de la presión parcial de oxígeno en el tejido cerebral hace que aumente de inmediato el flujo sanguíneo cerebral debido a una vasodilatación local de los vasos cerebrales.

La medición del flujo sanguíneo cerebral local indica que el flujo en determinados segmentos cerebrales cambia en cuestión de segundos en respuesta a la actividad neuronal local. La acción de cerrar el puño eleva de inmediato el flujo sanguíneo en la corteza motora del hemisferio cerebral contralateral. La lectura incrementa el flujo sanguíneo en la corteza occipital y el área de percepción del lenguaje de la corteza temporal. Los *astrocitos* (también denominados *células de la astroglía*), que son células no neuronales especializadas con forma de estrella que sostienen y protegen las neuronas, ayudan, al parecer, a acoplar la actividad neuronal a la regulación del flujo

sanguíneo local, liberando metabolitos vasoactivos en respuesta a la estimulación de neuronas adyacentes.

La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral protege al encéfalo de las variaciones en la presión arterial

La presión arterial puede caer, por tanto, hasta 60 mmHg o elevarse hasta 140 mmHg, sin que se produzcan cambios importantes en el flujo sanguíneo cerebral en personas que poseen una autorregulación normal. Si la presión arterial disminuye por debajo de 60 mmHg, el flujo sanguíneo cerebral suele alterarse, y si se eleva por encima del límite de autorregulación, el flujo sanguíneo aumenta enseguida y sobredistiende o rompe los vasos sanguíneos cerebrales, con el posible edema o hemorragia cerebrales consiguientes.

En la *hipertensión crónica,* existe una remodelación hipertrófica de sus vasos sanguíneos cerebrales y la curva de autorregulación se desplaza hacia presiones arteriales más elevadas. Este reajuste de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral protege parcialmente al encéfalo de los efectos perjudiciales de la alta presión arterial, pero convierte al encéfalo en vulnerable a isquemia si la presión arterial se reduce demasiado y con excesiva rapidez.

El sistema nervioso simpático contribuye a controlar el flujo sanguíneo cerebral

La circulación cerebral posee una rica inervación simpática; en determinadas condiciones, la estimulación simpática determina una fuerte constricción de las arterias cerebrales. Durante un ejercicio agotador o en estados de hiperactividad circulatoria, los impulsos simpáticos pueden constreñir las arterias de calibre grande y mediano e impedir que la presión tan alta alcance los pequeños vasos sanguíneos. Este mecanismo reviste importancia para prevenir la hemorragia cerebrovascular. En muchas circunstancias, en las que el sistema nervioso simpático se activa moderadamente, el flujo sanguíneo cerebral se mantiene, sin embargo, relativamente constante gracias a los mecanismos autorreguladores.

Microcirculación cerebral

La densidad de los capilares de la sustancia gris es cuatro veces mayor que la de la sustancia blanca del encéfalo. Por eso, el flujo sanguíneo hacia la sustancia gris cuadruplica el de la sustancia blanca, en correspondencia con los requerimientos metabólicos mucho más altos de la primera. Los capilares cerebrales son bastante menos «permeables» que los de otras regiones corporales. Los capilares del encéfalo están rodeados por «podocitos gliales», que proporcionan un soporte físico que evita la sobredistensión de los capilares en caso de exposición a una presión alta.

El «ictus» cerebral ocurre cuando se taponan o rompen los vasos sanguíneos cerebrales

La mayoría de los ictus obedecen a placas arterioescleróticas producidas en una o varias arterias cerebrales grandes. El material de la placa puede desencadenar la formación de coágulos, taponamiento arterial y pérdida consiguiente de la función en las regiones cerebrales perfundidas por ese vaso. En aproximadamente el 20% de las personas que sufren un ictus existe una rotura de los vasos sanguíneos cerebrales por elevación de la presión arterial. La hemorragia que se deriva de ello comprime el tejido cerebral, causando isquemia y edema locales.

Los efectos neurológicos del ictus dependen de la región cerebral afectada. Si se trata de la arteria cerebral media del hemisferio dominante, lo más probable es que la persona pierda función en el área de Wernicke, que interviene en la comprensión del habla. Además, muchas de estas personas no pueden hablar, porque el área motora de Broca (para la formación de las palabras) queda dañada, y la destrucción de otras áreas de control motor del hemisferio dominante produce una parálisis espástica de la musculatura contralateral.

Los pequeños infartos o microhemorragias en los pequeños vasos sanguíneos pueden provocar «ictus silenciosos» sin síntomas fácilmente evidentes, aparte de un sutil deterioro cognitivo.

Aproximadamente el 25% de las personas de más de 80 años han sufrido uno o varios infartos cerebrales silenciosos.

Sistema del líquido cefalorraquídeo (p. 780)

Toda la cavidad que rodea el encéfalo y la médula espinal posee un volumen aproximado de 1.650 ml; alrededor de 150 ml están ocupados por el líquido cefalorraquídeo (LCR), y el resto, por el encéfalo y la médula espinal. Este líquido, como se ilustra en la figura 62-1, se encuentra en los *ventrículos cerebrales*, en las *cisternas* que rodean el cerebro y en el *espacio subaracnoideo* alrededor del encéfalo y de la médula espinal. Se trata de cavidades interconectadas, y la presión del LCR se regula con un valor constante.

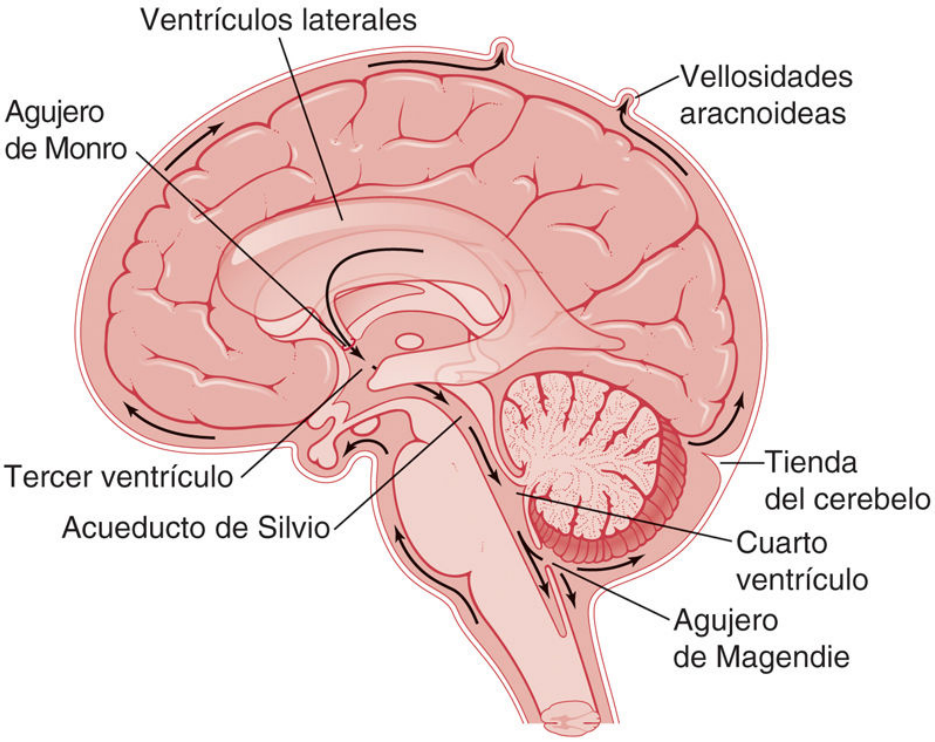


FIGURA 62-1 Las *flechas* indican el camino seguido por el flujo del líquido cefalorraquídeo desde los plexos coroideos en los ventrículos laterales hasta las vellosidades aracnoideas que sobresalen hacia los senos de la duramadre.

El líquido cefalorraquídeo amortigua el encéfalo

El encéfalo y el LCR poseen casi la misma densidad y el encéfalo prácticamente flota dentro del LCR. Un golpe en la cabeza hace que todo el encéfalo se desplace dentro del cráneo sin que ninguna porción aislada del cerebro sufra una contorsión momentánea.

Formación y absorción del líquido cefalorraquídeo

Cada día se forman alrededor de 500 ml de LCR. La mayor parte del líquido se origina en los *plexos coroideos* de los cuatro ventrículos. Las superficies ependimarias de los ventrículos y las membranas aracnoideas secretan cantidades adicionales. El plexo coroideo es una proliferación, en forma de coliflor, de los vasos sanguíneos, cubierta por una delgada capa de células epiteliales. Esta estructura se proyecta sobre el asta temporal de cada ventrículo lateral, la porción posterior del tercer ventrículo y el techo del cuarto ventrículo.

El LCR es absorbido por numerosas vellosidades aracnoideas, que se proyectan hacia el gran seno venoso sagital, así como a otros senos venosos del cerebro. El LCR desemboca en la sangre venosa a través de la superficie de estas vellosidades.

El espacio perivascular actúa como sistema linfático del encéfalo

A medida que los vasos sanguíneos penetran en el interior del encéfalo, arrastran consigo una capa de *piamadre.* La pía se adhiere de manera muy laxa a los vasos, lo que crea entre ambos un *espacio perivascular.* El espacio perivascular acompaña a las arterias y venas del encéfalo hasta las arteriolas y las vénulas.

Las proteínas que se fugan hacia los espacios intersticiales del encéfalo fluyen por los espacios perivasculares hasta el espacio subaracnoideo. Cuando alcanzan el espacio subaracnoideo, la

proteína fluye con el LCR y es absorbida por las venas cerebrales a través de las vellosidades aracnoideas.

Presión del líquido cefalorraquídeo

El LCR se sintetiza con una velocidad casi constante; por tanto, la velocidad de absorción de este líquido por las vellosidades aracnoideas determina normalmente la cantidad de líquido presente en el sistema ventricular y la presión del LCR.

Las vellosidades aracnoideas actúan como válvulas unilaterales, permitiendo el flujo del LCR hacia la sangre de los senos venosos, pero impidiendo el retroceso de la sangre hacia el LCR. En condiciones normales, la acción valvular de las vellosidades hace que el LCR fluya hacia los senos venosos, si la presión en el líquido es aproximadamente 1,5 mmHg mayor que la presión de la sangre de los senos venosos. Cuando las grandes partículas o la fibrosis taponan las vellosidades, la presión en el LCR puede aumentar de forma espectacular.

La presión normal del LCR es de 10 mmHg, aproximadamente. Los tumores, las hemorragias o las infecciones cerebrales alteran la capacidad absortiva de las vellosidades aracnoideas y triplican o cuadruplican la presión del LCR.

La obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo produce hidrocefalia

La hidrocefalia causada por la obstrucción del flujo de LCR se define a menudo como *hidrocefalia comunicante* o *no comunicante.* En la primera, el líquido fluye con facilidad desde el sistema ventricular hasta el espacio subaracnoideo, mientras que en la segunda se obstruye el flujo de salida de uno o más ventrículos.

La hidrocefalia de tipo comunicante suele obedecer al taponamiento en el espacio subaracnoideo, alrededor de la base del encéfalo, o al taponamiento de las propias vellosidades aracnoideas. La hidrocefalia no comunicante se debe, normalmente, a la obstrucción del *acueducto de Silvio* a causa de un defecto congénito o

de un tumor cerebral. La formación continuada de LCR en los plexos coroideos de los dos ventrículos laterales y del tercer ventrículo explica que el volumen de estos ventrículos aumente de manera llamativa, lo que aplana el cerebro hasta convertirlo en una delgada cáscara adosada al cráneo. El incremento de la presión crea una hinchazón de toda la cabeza del recién nacido, puesto que los huesos del cráneo aún no se han fusionado.

Barreras hematocefalorraquídea y hematoencefálica (p. 783)

Los componentes del LCR no son exactamente los mismos que los del líquido extracelular de otras regiones corporales. Además, muchas de las moléculas grandes de la sangre no pasan al LCR ni al líquido intersticial encefálico. Existen unas barreras, denominadas *hematocefalorraquídea* y *hematoencefálica,* entre la sangre, el LCR y el líquido cerebral. Estas barreras son sumamente permeables al agua, el dióxido de carbono, el oxígeno, casi todas las sustancias liposolubles, como el alcohol, y la mayoría de los anestésicos; ligeramente permeables a los electrólitos, como el sodio, el cloruro y el potasio; y casi totalmente impermeables a las proteínas del plasma y a la mayoría de las grandes moléculas orgánicas no liposolubles.

La causa de la baja permeabilidad de estas barreras es el modo en que las células endoteliales de los capilares se unen entre sí. Las membranas de las células endoteliales adyacentes están íntimamente unidas entre sí y no muestran hendiduras o poros entre ellas, como sucede con casi todos los demás capilares del organismo. Muchas veces, estas barreras impiden que los fármacos alcancen concentraciones terapéuticas eficaces, en el LCR o en el parénquima cerebral, por ejemplo, ciertas proteínas (anticuerpos) o compuestos no liposolubles.

En algunas regiones del hipotálamo, epífisis y área postrema, las sustancias difunden con más facilidad al espacio tisular. Esta facilidad de difusión hacia estas regiones reviste importancia, porque poseen receptores sensitivos que responden a cambios

específicos de los líquidos corporales, por ejemplo, cambios en la osmolalidad y en la concentración de la glucosa, así como receptores para hormonas peptídicas que regulan la sed, como la angiotensina II.

Edema cerebral (p. 783)

Una de las complicaciones más graves de las anomalías hemodinámicas cerebrales y de la dinámica de fluidos es la aparición de edema cerebral. Dado que el encéfalo está encerrado en una bóveda sólida, la acumulación de líquido edematoso comprime los vasos sanguíneos, lo que reduce el flujo sanguíneo y destruye el tejido encefálico. El edema cerebral puede deberse a un aumento importante de la presión capilar o a una conmoción en la que se dañan los tejidos y capilares cerebrales, y se produce una fuga del líquido capilar a los tejidos.

En cuanto comienza el edema cerebral, se establece, a veces, un círculo vicioso. El edema comprime los vasos sanguíneos, lo que, a su vez, reduce el flujo sanguíneo y produce isquemia cerebral. La isquemia determina una dilatación arteriolar que aumenta más aún la presión capilar. El incremento de la presión capilar fomenta el edema, y este empeora de forma progresiva. La disminución del flujo sanguíneo también reduce el aporte de oxígeno, lo que incrementa la permeabilidad de los capilares y la fuga de líquidos a su través. El descenso en la oxigenación disminuye el metabolismo cerebral, inactivando las bombas de sodio de las células cerebrales, que empiezan a hincharse.

En cuanto se inicia este proceso, deben tomarse medidas drásticas para evitar la destrucción total del encéfalo. Una de ellas consiste en administrar una sustancia osmótica concentrada, como el manitol, en infusión intravenosa. Esta sustancia atrae el líquido del tejido cerebral por ósmosis y rompe el círculo vicioso. Otra alternativa es extraer rápidamente líquido de los ventrículos laterales del cerebro a través de una punción ventricular, que alivia la presión intracerebral.

Metabolismo cerebral (p. 784)

En condiciones de reposo, el metabolismo cerebral da cuenta del 15% del metabolismo corporal total, aun cuando la masa encefálica represente solo un 2% de la total. En condiciones de reposo, el metabolismo encefálico excede, casi en 7,5 veces, el metabolismo medio de los tejidos en otras partes del organismo.

El cerebro posee una capacidad anaerobia limitada

La mayoría de los tejidos corporales pueden pasar sin oxígeno varios minutos, durante los cuales las células extraen la energía a través del metabolismo anaerobio. Dado el alto metabolismo cerebral, la descomposición anaerobia del glucógeno no puede aportar la energía necesaria para sostener la actividad neuronal. Así pues, la mayor parte de la actividad neuronal depende de la liberación, segundo a segundo, de glucosa y oxígeno a partir de la sangre.

En condiciones normales, casi toda la energía cerebral proviene de la glucosa sanguínea

Una característica de la liberación de glucosa a las neuronas es que su transporte a través de las membranas neuronales no depende de la insulina. La glucosa difunde con facilidad las neuronas, incluso entre los pacientes con diabetes grave. Cuando un diabético recibe tratamiento excesivo con insulina, su glucemia puede disminuir hasta cifras extremadamente bajas, ya que el exceso de insulina hace que casi toda la glucosa de la sangre sea transportada rápidamente hacia células no neuronales del organismo, sensibles a la insulina. En estas condiciones, no hay bastante glucosa en la sangre para las neuronas, y la función mental puede verse gravemente dañada, lo que produce desequilibrios cognitivos, trastornos psicóticos y, en ocasiones, coma.

Unidad XII: Fisiología gastrointestinal

Capítulo 63: Principios generales de la función gastrointestinal: motilidad, control nervioso y circulación sanguínea
Capítulo 64: Propulsión y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo
Capítulo 65: Funciones secretoras del tubo digestivo
Capítulo 66: Digestión y absorción en el tubo digestivo
Capítulo 67: Fisiología de los trastornos gastrointestinales

Capítulo 63: Principios generales de la función gastrointestinal: motilidad, control nervioso y circulación sanguínea

El tubo digestivo aporta al organismo agua, electrólitos, vitaminas y nutrientes de forma continuada, lo que exige: 1) el tránsito de los alimentos por el tubo digestivo; 2) la secreción de jugos digestivos y la digestión de los alimentos; 3) la absorción de los productos digeridos, el agua, los electrólitos y las vitaminas; 4) la circulación de la sangre y la linfa para transportar las sustancias absorbidas, y 5) el control local, nervioso y hormonal de todas estas funciones.

Principios generales de la motilidad gastrointestinal (p. 787)

Características de la pared gastrointestinal

Las funciones motoras del intestino corren a cargo de las capas del músculo liso

La pared intestinal se compone de estas capas (de fuera adentro): 1) *serosa;* 2) *capa de músculo liso longitudinal;* 3) *capa de músculo liso circular;* 4) *submucosa,* y 5) *mucosa.* Además, existe una capa dispersa de fibras musculares lisas, la *muscularis mucosae,* situada en los estratos más profundos de la mucosa.

El músculo liso gastrointestinal funciona como un sincitio

Las fibras musculares lisas de las capas longitudinal y circular se encuentran conectadas eléctricamente a través de uniones celulares en hendidura que facilitan el paso de los iones de una célula a otra. Cada capa muscular funciona como un sincitio; si se inicia un potencial de acción, este suele viajar en todas las direcciones del músculo. La distancia recorrida depende de la excitabilidad muscular. Como existen algunas conexiones entre las capas musculares longitudinales y circulares, la excitación de una de estas capas a menudo excita también la otra.

Actividad eléctrica del músculo liso gastrointestinal (p. 787)

El ritmo de la mayoría de las contracciones gastrointestinales está determinado por la frecuencia de

ondas lentas del potencial de membrana del músculo liso

Estas ondas no son potenciales de acción. Consisten en modificaciones ondulatorias lentas del potencial de reposo de la membrana que estimulan la aparición de potenciales en espiga intermitentes, que a su vez excitan la contracción muscular. Aunque la causa de estas ondas lentas no se conoce bien, parece que podría deberse a interacciones complejas entre las células de músculo liso y otras especializadas, denominadas *células intersticiales de Cajal,* que según se cree actúan como *marcapasos eléctricos* para las células del músculo liso. Estas células marcapasos se interponen entre capas de músculo liso, con contactos de tipo sináptico con las células del músculo liso. Las células intersticiales de Cajal experimentan cambios cíclicos en el potencial de membrana debido a canales iónicos que se abren periódicamente y producen corrientes (de marcapasos) hacia el interior que pueden generar actividad de ondas lentas.

Los potenciales en espiga representan verdaderos potenciales de acción y producen la contracción muscular

Los potenciales en espiga ocurren cuando el potencial de reposo de la membrana se positiviza más allá de –40 mV (el valor normal de este potencial varía entre –50 y –60 mV). Los canales responsables de los potenciales de acción facilitan la entrada de un número muy alto de iones calcio, junto con un menor número de iones sodio; por tanto, se conocen como *canales de calcio y sodio.*

El valor basal del potencial de reposo de la membrana del músculo liso gastrointestinal puede aumentar o disminuir

El valor medio del potencial de reposo de la membrana se aproxima a –56 mV.

- *Los factores que despolarizan la membrana* son: 1) el estiramiento muscular; 2) la estimulación por la acetilcolina; 3) la estimulación por los nervios parasimpáticos que liberan acetilcolina en sus terminaciones, y 4) la estimulación por las hormonas gastrointestinales.
- *Los factores que hiperpolarizan la membrana* son: 1) el efecto de la noradrenalina o de la adrenalina sobre la membrana muscular, y 2) la estimulación de los nervios simpáticos que liberan noradrenalina en sus terminaciones.

Control nervioso de la función gastrointestinal: sistema nervioso entérico (p. 789)

El tubo digestivo posee su propio sistema nervioso, denominado sistema nervioso entérico

El sistema nervioso entérico se encuentra dentro de la pared del tubo digestivo; comienza en el esófago y se extiende hasta el ano. El sistema entérico se compone fundamentalmente de dos plexos:

- El *plexo mientérico (plexo de Auerbach)* es un plexo externo, situado entre las capas de músculo liso. Su estimulación determina: 1) un incremento en el «tono» de la pared del tubo digestivo; 2) un aumento en la intensidad de las contracciones rítmicas; 3) una mayor velocidad de contracción, y 4) una mayor velocidad de conducción. El plexo mientérico también contribuye a inhibir el esfínter pilórico (que controla el vaciamiento gástrico), el esfínter de la válvula ileocecal (que regula el vaciamiento del intestino delgado hacia el ciego) y el esfínter esofágico inferior (que facilita la entrada de los alimentos en el estómago).
- El *plexo submucoso (plexo de Meissner)* es un plexo interno, ubicado en la submucosa. A diferencia del mientérico, se ocupa fundamentalmente de controlar la función de la pared interna del intestino. Así, muchas señales sensitivas se originan en el epitelio gastrointestinal y son integradas en el plexo submucoso para controlar la secreción intestinal local, la absorción local, la contracción del músculo submucoso local (mucosas musculares) y el flujo sanguíneo local.

Control autónomo del tubo gastrointestinal (p. 790)

Los nervios parasimpáticos aumentan la actividad del sistema nervioso entérico

Un aumento en la actividad del sistema nervioso entérico potencia, a su vez, la actividad de casi todas las funciones gastrointestinales. La inervación parasimpática del tubo digestivo se compone de las divisiones craneal y sacra:

- Los *parasimpáticos craneales* inervan el esófago, el estómago, el intestino delgado, el páncreas y la primera mitad del intestino grueso a través de los *nervios vagos.*
- Los *parasimpáticos sacros* inervan la mitad distal del intestino grueso a través de los *nervios pélvicos.* Las regiones sigmoidea, rectal y anal disponen de una inervación especialmente generosa de fibras parasimpáticas que contribuyen a los reflejos defecatorios.

La estimulación simpática suele inhibir la actividad del tubo digestivo

El sistema simpático inerva todas las porciones del tubo digestivo, en lugar de concentrarse en las más próximas a la cavidad bucal y al ano, como ocurre con el parasimpático. Las terminaciones de los nervios simpáticos secretan noradrenalina, que ejerce sus efectos por dos vías: 1) en una medida discreta, a través de una acción inhibidora directa del músculo liso, y 2) en una medida mayor, a través de un efecto inhibidor sobre las neuronas del sistema nervioso entérico.

Reflejos gastrointestinales (p. 791)

El control gastrointestinal depende de tres tipos fundamentales de reflejos.

- Los *reflejos que ocurren íntegramente dentro del sistema nervioso entérico* controlan la secreción gastrointestinal, el peristaltismo, las contracciones para la mezcla de los nutrientes y los efectos inhibidores locales.
- Los *reflejos que van del intestino a los ganglios simpáticos y vuelven al tubo digestivo* transmiten señales a larga distancia: las señales del estómago determinan la evacuación del colon *(reflejo gastrocólico);* las señales del colon y del intestino delgado inhiben la motilidad del estómago y las secreciones gástricas *(reflejos enterogástricos),* y los reflejos del colon inhiben el vaciamiento del contenido ileal sobre el colon *(reflejo coloileal).*
- Los *reflejos del intestino hacia la médula espinal o el tronco del encéfalo y desde estas estructuras al tubo digestivo* comprenden, en concreto: 1) reflejos del estómago y del duodeno hacia el tronco del encéfalo que regresan hacia el estómago –a través de los nervios vagos– para controlar la actividad motora y secretora del estómago; 2) reflejos dolorosos que determinan una inhibición general de todo el tubo digestivo, y 3) reflejos defecatorios que recorren la médula espinal y regresan para producir las poderosas contracciones del colon, recto y musculatura abdominal requeridas para la defecación.

Hormonas gastrointestinales

Existen cinco hormonas gastrointestinales principales: gastrina, colecistocinina, secretina, péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa y motilina

Las hormonas gastrointestinales se liberan hacia la circulación portal y surten acciones fisiológicas sobre las células efectoras que disponen de receptores específicos para cada hormona. Los efectos de las hormonas persisten incluso después de que se dañen todas las conexiones nerviosas entre el lugar de liberación y el lugar de acción. En la tabla 63-1 se exponen las acciones de cada hormona

gastrointestinal, los estímulos secretores y el lugar donde ocurre la secreción.

Tabla 63-1 Acciones de las hormonas gastrointestinales, estímulos para la secreción y lugar de secreción

Hormona	Estímulo para la secreción	Lugar de secreción	Acciones
Gastrina	Proteínas Distensión Nervioso (el ácido inhibe la liberación)	Células G del antro, el duodeno y el yeyuno	Estimula la secreción de ácido gástrico y el crecimiento de la mucosa
Colecistocinina	Proteínas Grasas Ácido	Células I del duodeno, el yeyuno y el íleon	Estimula la secreción de enzimas pancreáticas, la secreción pancreática de bicarbonato, la contracción de la vesícula biliar y el crecimiento del páncreas exocrino Inhibe el vaciamiento gástrico

Hormona	Estímulo para la secreción	Lugar de secreción	Acciones
Secretina	Ácidos Grasas	Células S del duodeno, el yeyuno y el íleon	Estimula la secreción de pepsina, la secreción pancreática de bicarbonato, la secreción biliar de bicarbonato y el crecimiento del páncreas exocrino Inhibe la secreción de ácido gástrico
Péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa	Proteínas Grasas Hidratos de carbono	Células K del duodeno y el yeyuno	Estimula la liberación de insulina Inhibe la secreción de ácido gástrico
Motilina	Grasas Ácidos Nervioso	Células M del duodeno y el yeyuno	Estimula la motilidad gástrica e intestinal

Movimientos funcionales en el tubo digestivo (p. 792)

En el tubo digestivo ocurren dos tipos de movimientos: *propulsivos* y *de mezcla.*

El peristaltismo es el movimiento propulsivo básico del tubo digestivo

La distensión del tubo intestinal hace que aparezca un anillo contráctil alrededor del tubo que se desplaza unos centímetros, en sentido anal, antes de agotarse. Al mismo tiempo, el tubo digestivo se relaja, a veces, unos centímetros en dirección al ano, fenómeno denominado *relajación receptiva,* para que el alimento pueda ser impulsado con más facilidad hacia el ano. Este complejo patrón no se da sin el plexo mientérico; por tanto, el complejo se denomina *reflejo mientérico* o *peristáltico.* El reflejo peristáltico, sumado a la dirección del movimiento hacia el ano, se conoce como *ley del intestino.*

El peristaltismo y las contracciones de segmentación intermitentes locales determinan una mezcla en el tubo digestivo

En algunas regiones, las contracciones peristálticas ocasionan casi toda la mezcla, principalmente cuando un esfínter obstaculiza la progresión anterógrada del contenido intestinal, de manera que la onda peristáltica solo puede batir el quimo intestinal y no impulsarlo hacia delante. En otras ocasiones, las contracciones constrictivas locales, llamadas *contracciones de segmentación,* ocurren cada pocos centímetros en la pared intestinal; duran habitualmente unos segundos y luego se producen nuevas constricciones en otros puntos del tubo intestinal, con lo que se mezcla su contenido.

Flujo sanguíneo gastrointestinal: circulación esplácnica (p. 794)

Los vasos sanguíneos del aparato digestivo forman parte de la circulación esplácnica

La circulación esplácnica abarca el flujo sanguíneo por el tubo digestivo y el que recorre el bazo, el páncreas y el hígado. La sangre que fluye por la circulación esplácnica pasa inmediatamente al hígado por la vena porta. Dentro del hígado, la sangre atraviesa los sinusoides hepáticos y abandona, finalmente, este órgano por las venas hepáticas.

El flujo sanguíneo gastrointestinal suele ser proporcional al grado de actividad local

Durante la absorción activa de nutrientes, el flujo sanguíneo por las vellosidades y las regiones adyacentes de la submucosa aumenta notablemente. De la misma manera, el flujo sanguíneo por las capas musculares de la pared intestinal se eleva con el incremento en la motilidad. Pese a que todavía se ignoran las causas del aumento de la perfusión sanguínea cuando se acentúa la actividad gastrointestinal, se conocen algunos hechos.

- Durante la digestión se liberan sustancias vasodilatadoras desde la mucosa, en su mayoría hormonas peptídicas, como colecistocinina, gastrina y secretina.
- Algunas de las glándulas gastrointestinales liberan, además, dos cininas, la calidina y la bradicinina, hacia la pared gastrointestinal, que representan vasodilatadores potentes.
- La menor oxigenación de la pared del tubo digestivo puede incrementar el flujo sanguíneo intestinal en un 50%, como mínimo; por tanto, la hipoxia tisular secundaria a la mayor

actividad gastrointestinal explica posiblemente gran parte de la vasodilatación.

Control nervioso del flujo sanguíneo gastrointestinal (p. 795)

La estimulación parasimpática aumenta el flujo sanguíneo

La estimulación de los nervios parasimpáticos del estómago y de la parte distal del colon aumenta la perfusión sanguínea local y la secreción glandular. Posiblemente, el incremento del flujo se deba a la mayor actividad glandular.

La estimulación simpática reduce el flujo sanguíneo

Unos minutos después de la vasoconstricción y la reducción del flujo sanguíneo inducidas por el sistema simpático, el flujo sanguíneo suele retornar casi a los valores normales por medio del *escape autorregulador.* Los mecanismos vasodilatadores metabólicos locales desencadenados por la hipoxia prevalecen sobre los efectos de vasoconstricción simpática y, en consecuencia, provocan la dilatación de las arteriolas.

La vasoconstricción simpática resulta útil si otras regiones corporales precisan un flujo sanguíneo adicional

Una de las grandes ventajas de la vasoconstricción simpática del tubo digestivo es que disminuye el flujo sanguíneo esplácnico durante períodos cortos de ejercicio agotador o durante el shock circulatorio, porque aumenta la demanda de flujo en otros lugares.

Capítulo 64: Propulsión y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo

El procesamiento óptimo del alimento en el tubo digestivo exige tiempos de tránsito específicos en cada parte del tubo; también debe producirse un mezclado apropiado. Varios mecanismos nerviosos y hormonales automáticos controlan el tiempo de cada una de estas actividades para que tengan lugar en el momento óptimo, sin demasiada rapidez ni excesiva lentitud.

Ingestión de alimentos (p. 797)

La fase de deglución faríngea es involuntaria y representa el tránsito del alimento a través de la faringe hasta el esófago

Cuando el alimento está listo para su deglución, la lengua lo impulsa de forma voluntaria hacia la faringe, en lo que se denomina la etapa voluntaria de la deglución. El bolo alimentario estimula los receptores de la deglución, que envían impulsos al tronco del encéfalo, donde se inicia una serie de contracciones automáticas de la musculatura faríngea, de acuerdo con este esquema:

- El paladar blando experimenta una tracción superior, que impide el reflujo del alimento hacia las fosas nasales.
- Los pliegues palatofaríngeos a cada lado de la faringe se desplazan medialmente, creando una hendidura sagital que impide el paso de grandes objetos hacia la parte posterior de la faringe.
- Las cuerdas vocales se aproximan mucho, la laringe se desplaza en sentido craneal y anterior y la epiglotis oscila dorsalmente sobre la abertura laríngea. Estos efectos impiden el paso del alimento hacia la tráquea.
- El esfínter esofágico superior se relaja y facilita el tránsito del alimento a la porción superior del esófago.
- En la faringe se origina una onda peristáltica rápida, que impulsa el bolo alimenticio hasta la porción superior del esófago.

La fase esofágica de la deglución supone dos tipos de peristaltismo.

- El *peristaltismo primario* es una continuación de la onda peristáltica iniciada en la faringe. Esta onda, mediada por los

nervios vagos, recorre el trayecto desde la faringe hasta el estómago.

- El *peristaltismo secundario* se debe a la distensión del esófago cuando la onda peristáltica primaria no impulsa el alimento hasta el estómago: no precisa la inervación vagal.

El esfínter esofágico inferior se relaja antes de que llegue la onda peristáltica

En el extremo inferior del esófago, el músculo circular actúa como un esfínter esofágico inferior. Posee una constricción tónica hasta que le llega la onda deglutoria peristáltica. Entonces, el esfínter se relaja antes de su llegada y facilita la propulsión del alimento al estómago; este proceso recibe el nombre de *relajación receptiva.*

Funciones motoras del estómago (p. 799)

El estómago cumple tres funciones motoras principales.

- Almacenar el alimento hasta que se pueda procesar en el intestino delgado.
- Mezclar el alimento con las secreciones gástricas hasta formar una mezcla semilíquida llamada *quimo.*
- Vaciar el alimento al intestino delgado con una velocidad idónea para su digestión y absorción adecuadas.

Cuando recibe el alimento, el estómago se relaja

En condiciones normales, cuando el alimento entra en el estómago, el *reflejo vagovagal* del estómago al tronco del encéfalo y desde este al estómago reduce el tono de la pared muscular gástrica. La pared puede hincharse progresivamente hacia fuera, de modo que el estómago, si se relaja por completo, llega a acomodar casi 1,5 l.

La «retropulsión» es un mecanismo importante de mezcla dentro del estómago

Cada vez que una onda peristáltica pasa por el antro hacia el píloro se contrae el músculo pilórico, lo que impide el vaciamiento por el píloro. La mayor parte del contenido antral regresa, lanzada a chorro a través del anillo peristáltico, en dirección al cuerpo gástrico.

El esfínter pilórico ayuda a regular el vaciamiento gástrico

El esfínter pilórico permanece ligeramente contraído la mayor parte del tiempo. La constricción evita, en principio, el paso de las partículas alimentarias hasta que se han mezclado en el quimo, alcanzando una consistencia casi líquida.

Los reflejos enterogástricos del duodeno inhiben el vaciamiento gástrico

Cuando el alimento entra en el duodeno se desencadenan varios reflejos nerviosos desde su pared que regresan al estómago y lentifican o incluso detienen el vaciamiento gástrico a medida que el volumen de quimo del duodeno va resultando excesivo. Los siguientes factores pueden excitar los reflejos enterogástricos:

- Distensión del duodeno.
- Irritación de la mucosa duodenal.
- Exceso de acidez del quimo duodenal.
- Alta o baja osmolalidad del quimo.
- Presencia de productos de degradación en el quimo, especialmente de las proteínas y, en menor medida, de las grasas.

La colecistocinina inhibe el vaciamiento gástrico

La colecistocinina se libera desde la mucosa del duodeno y del yeyuno en respuesta a las grasas y las proteínas del quimo. Por eso, el contenido del estómago se libera de manera muy lenta tras la ingestión de una comida grasa, sobre todo cuando contiene proteínas.

Movimientos del intestino delgado (p. 802)

La distensión del intestino delgado induce contracciones de segmentación de mezcla

Las contracciones de segmentación son contracciones concéntricas con el aspecto de una ristra de salchichas. Estas contracciones de segmentación suelen «fragmentar» el quimo de dos a tres veces por minuto, fomentando la mezcla progresiva de las partículas alimentarias sólidas con las secreciones del intestino delgado.

El quimo es propulsado a través del intestino delgado por las ondas peristálticas

Las ondas peristálticas se desplazan hacia el ano con una velocidad de 0,5 a 2,0 cm/s. El movimiento del quimo por el intestino delgado solo alcanza 1 cm/min, por término medio. Para que el quimo pase desde el píloro hasta la válvula ileocecal se necesitan entre 3 y 5 h.

Las señales nerviosas y hormonales controlan el peristaltismo

La actividad peristáltica del intestino delgado aumenta notablemente después de una comida por estos motivos:

- *Señales nerviosas.* Se deben, en parte, a la entrada del quimo en el duodeno y, en parte, al *reflejo gastroentérico,* desencadenado por la distensión del estómago y conducido principalmente por el plexo mientérico de la pared del intestino delgado.
- *Señales hormonales.* Después de una comida se liberan gastrina, colecistocinina e insulina, que potencian la motilidad intestinal. La secretina y el glucagón inhiben la motilidad del intestino delgado. Sin embargo, no se conoce

la importancia cuantitativa de estas hormonas en la motilidad gastrointestinal.

La válvula ileocecal evita el retroceso desde el colon hacia el intestino delgado

Los labios de la válvula ileocecal sobresalen en la luz del ciego y se cierran de forma forzada cuando se acumula una presión excesiva en el ciego y el contenido cecal es impulsado hacia ellos. La pared del íleon, próxima a la válvula ileocecal, dispone de una envoltura muscular engrosada llamada *esfínter ileocecal.* Este esfínter suele mantener una ligera constricción y retrasa el vaciamiento del contenido ileal hacia el ciego, salvo inmediatamente después de una comida.

El esfínter ileocecal y la intensidad del peristaltismo del íleon terminal están regulados por reflejos cecales

Cuando se distiende el ciego, se intensifica la contracción del esfínter ileocecal y se inhibe el peristaltismo ileal, retrasándose mucho el vaciamiento del quimo adicional desde el íleon. Cualquier irritante presente en el ciego demora el vaciamiento. Estos reflejos desde el ciego hasta el esfínter ileocecal y el íleon están mediados por el plexo mientérico de la pared del tubo digestivo y por medio de nervios extrínsecos, principalmente reflejos que recorren los ganglios simpáticos prevertebrales.

Movimientos del colon (p. 804)

Las funciones principales del colon son: 1) la absorción de agua y electrólitos a partir del quimo, y 2) el almacenamiento de la materia fecal hasta su expulsión. La mitad proximal del colon se ocupa principalmente de la absorción, y la distal del almacenamiento.

La contracción de los músculos circulares y longitudinales del intestino grueso determina la aparición de haustras

Estas contracciones combinadas hacen que la parte no estimulada del intestino grueso sobresalga hacia el exterior formando sacos denominados *haustras.* Las contracciones haustrales cumplen dos funciones principales:

- *Propulsión.* Las contracciones haustrales se desplazan, a veces, de forma lenta hasta el ano durante el período de contracción y, en consecuencia, determinan una propulsión anterógrada del contenido del colon.
- *Mezcla.* Las contracciones haustrales se introducen y ruedan sobre la materia fecal del intestino grueso. De esta manera, toda la materia fecal se expone gradualmente a la superficie del intestino grueso, lo que permite una absorción progresiva de los líquidos y de las sustancias disueltas.

Los movimientos en masa impulsan el contenido fecal largas distancias hacia el intestino grueso

Los movimientos en masa se caracterizan por esta secuencia de acontecimientos: en el punto distendido o irritado del colon aparece un anillo de constricción, y luego la porción del colon distal a la constricción se contrae como una sola unidad, haciendo que la materia fecal de ese segmento se desplace en masa por el colon.

Cuando la masa fecal se introduce en el recto, se experimenta el deseo de defecar.

Los reflejos gastrocólico y duodenocólico facilitan la aparición de movimientos en masa después de las comidas

Estos reflejos se deben a la distensión del estómago y del duodeno, y son conducidos por los nervios extrínsecos del sistema nervioso autónomo. La estimulación intensa del sistema nervioso simpático o la sobredistensión de un segmento del colon también pueden iniciar estos movimientos en masa.

El reflejo intrínseco mediado por el sistema nervioso entérico local puede desencadenar la defecación

Cuando las heces entran en el recto, la distensión de la pared rectal desencadena señales aferentes que se propagan por el plexo mientérico e inician ondas peristálticas en el colon descendente, el colon sigmoide y el recto, que impulsan las heces hacia el ano. A medida que la onda peristáltica se aproxima al ano, el esfínter anal interno se relaja debido a las señales inhibidoras del plexo mientérico; si se relaja al mismo tiempo el esfínter anal externo, ocurre la defecación.

El reflejo de la defecación intrínseco resulta, por sí mismo, bastante débil

Para que el reflejo facilite la defecación, normalmente hay que intensificarlo con un reflejo de la defecación parasimpático en los segmentos medulares sacros. Las señales parasimpáticas refuerzan considerablemente las ondas peristálticas, relajan el esfínter anal interno y hacen que el movimiento débil del reflejo de la defecación intrínseco se transforme en un proceso intenso de defecación.

Capítulo 65: Funciones secretoras del tubo digestivo

Las glándulas secretoras del tubo digestivo cumplen dos funciones primordiales: 1) secreción de enzimas digestivas, y 2) secreción de moco para la lubricación y protección de la pared del tubo digestivo. El propósito de este capítulo es describir las secreciones alimentarias y sus funciones, así como la regulación de su secreción.

Principios generales de la secreción del tubo digestivo (p. 807)

El contacto de los alimentos con el epitelio intestinal estimula la secreción

La estimulación mecánica directa de las células glandulares por parte de los alimentos y el quimo hace que las glándulas locales secreten jugos digestivos. La estimulación de las células epiteliales activa también el sistema nervioso entérico de la pared gastrointestinal. Los estímulos que activan este sistema comprenden: 1) estimulación táctil; 2) irritación química, y 3) distensión de la pared del tubo digestivo.

La estimulación parasimpática aumenta la velocidad de secreción glandular

La estimulación parasimpática de la secreción tiene lugar en las glándulas salivales, esofágicas, gástricas, el páncreas, las glándulas de Brunner del duodeno y las glándulas de la porción distal del intestino grueso. La secreción en el resto del intestino delgado y en los dos tercios proximales del intestino grueso se da, principalmente, en respuesta a estímulos neurales y hormonales locales.

La estimulación simpática ejerce un efecto doble en la secreción glandular del tubo digestivo

La estimulación simpática puede aumentar o reducir la secreción glandular, dependiendo de la actividad secretora de la glándula. Este efecto dual se explica así:

- La estimulación simpática aislada aumenta mínimamente, de ordinario, la secreción.
- Si la secreción se encuentra ya elevada, la estimulación simpática añadida suele reducir la secreción, puesto que

contrae los vasos sanguíneos y limita el flujo sanguíneo glandular.

Secreción de saliva (p. 809)

La saliva contiene una secreción serosa y una secreción mucosa.

- La *secreción serosa* contiene ptialina (una α-amilasa), que descompone el almidón en maltosa.
- La *secreción mucosa* contiene mucina para la lubricación y la protección.

La saliva posee concentraciones elevadas de iones potasio y bicarbonato, y concentraciones bajas de iones sodio y cloruro

La secreción salival ocurre en dos etapas: la secreción primaria de los ácinos contiene ptialina y/o mucina en una disolución, cuya composición iónica se parece a la del líquido extracelular. Luego, la secreción primaria se modifica en los conductos de la siguiente manera:

- Los iones sodio se reabsorben de forma activa y los iones potasio se secretan de manera activa hacia los conductos. La reabsorción excesiva de sodio crea una carga negativa de los conductos salivales, que, de esta manera, reabsorben iones cloruro de forma pasiva.
- Los iones bicarbonato se secretan a los conductos en el intercambio por iones cloruro, y también a través de un proceso secretor activo.

La salivación está regulada principalmente por las señales nerviosas parasimpáticas

Los núcleos salivales del tronco del encéfalo se excitan con los estímulos gustativos y táctiles de la lengua, la boca y la faringe. Los

centros superiores del encéfalo también pueden influir en la salivación; por ejemplo, esta aumenta cuando una persona huele sus alimentos preferidos.

Secreción gástrica (p. 811)

La mucosa gástrica dispone de dos tipos fundamentales de glándulas tubulares.

- Las *glándulas gástricas (oxínticas) formadoras de ácido* se localizan en el cuerpo y en el fondo, y contienen tres tipos principales de células: *células mucosas del cuello,* que secretan principalmente moco, pero también algo de pepsinógeno; *células pépticas (principales),* que secretan pepsinógeno; y *células parietales (oxínticas),* que secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco. Las glándulas gástricas también contienen algunos tipos adicionales de células, entre ellas las *células parecidas a las enterocromafines* que secretan histamina.
- Las *glándulas pilóricas,* localizadas en el antro. Estas glándulas secretan principalmente moco para proteger la mucosa pilórica, pero también algo de pepsinógeno y, lo que es muy importante, la hormona *gastrina.*

Las células parietales (oxínticas) secretan el ácido gástrico

Cuando las células parietales secretan su jugo ácido, las membranas de los canalículos internos de las células vacían directamente su secreción en la luz de la glándula oxíntica. Si la secreción es elevada, el líquido que entra en el canalículo contiene ácido clorhídrico concentrado (155 mEq/l), cloruro de potasio (15 mEq/l) y pequeñas cantidades de cloruro de sodio.

El ácido clorhídrico es tan necesario como la pepsina para la digestión de las proteínas en el estómago

Los pepsinógenos carecen de actividad digestiva cuando se secretan inicialmente. Sin embargo, en cuanto entran en contacto con el ácido

clorhídrico y, principalmente, con la pepsina previamente formada, se activan en forma de pepsina para la digestión de las proteínas.

Las células parietales también secretan el factor intrínseco

El factor intrínseco es esencial para la absorción de la vitamina B_{12} en el íleon. Si se destruyen las células productoras de ácido en el estómago, lo que sucede a menudo en la gastritis crónica, se desarrolla *aclorhidria* y, a menudo, una *anemia perniciosa* por falta de maduración de los eritrocitos.

La secreción gástrica es estimulada por la acetilcolina, la gastrina y la histamina

La acetilcolina estimula la secreción de pepsinógeno en las células pépticas, de ácido clorhídrico en las células parietales, y de moco en las células mucosas. En cambio, la gastrina y la histamina estimulan poderosamente la secreción de ácido en las células parietales y poseen un efecto mínimo sobre las demás.

La gastrina estimula la secreción de ácido

Los impulsos de los nervios vagos y de los reflejos entéricos locales hacen que las *células de gastrina (células G)* de la mucosa antral secreten gastrina. Esta es transportada por la sangre hasta las células oxínticas, donde estimula intensamente las células parietales y, en menor medida, las células pépticas.

La histamina estimula la secreción de ácido en las células parietales

La histamina estimula la secreción de ácido gástrico de forma paracrina y tiene un efecto multiplicador con la acetilcolina y la gastrina. Cuando se bloquean las acciones de la histamina se reduce enormemente la eficacia de la gastrina y la acetilcolina para estimular la secreción ácida.

La acetilcolina y el ácido gástrico estimulan la secreción de pepsinógeno

Los nervios vagos y otros nervios entéricos liberan acetilcolina. Es probable que el ácido gástrico no estimule directamente las células pépticas, sino que desencadena reflejos entéricos adicionales. Cuando desaparece la capacidad para la secreción normal de ácido, el valor del pepsinógeno desciende, aun cuando las células pépticas sean normales.

El exceso de ácido en el estómago inhibe la secreción gástrica

Cuando el pH del jugo gástrico disminuye por debajo de 3,0, la secreción de gastrina se reduce por dos motivos: 1) la elevada acidez estimula la liberación de somatostatina a partir de las células δ, con lo que desciende la secreción de gastrina por las células G, y 2) el ácido inicia un reflejo nervioso que inhibe la secreción gástrica. Este mecanismo protege al estómago.

La secreción gástrica tiene tres fases.

- La *fase cefálica* da cuenta del 30% de la respuesta a una comida y empieza con la anticipación de la ingesta y el olor y el sabor de los alimentos. Está mediada íntegramente por los nervios vagos.
- La *fase gástrica* justifica el 60% de la respuesta ácida a una comida. Comienza con la distensión del estómago, que origina una estimulación nerviosa de la secreción gástrica. Además, los productos parciales de la digestión de las proteínas en el estómago hacen que se libere *gastrina* a partir de la mucosa antral. Luego, la gastrina induce una secreción de un jugo gástrico muy ácido.
- La *fase intestinal* (un 10% de la respuesta) empieza con los estímulos nerviosos asociados a la distensión del intestino delgado. La presencia de productos de digestión de proteínas en el intestino delgado también puede estimular la

secreción gástrica, posiblemente por la liberación de gastrina desde las células G en el duodeno y el yeyuno.

El quimo del intestino delgado inhibe la secreción durante la fase gástrica

Aunque el quimo intestinal estimula ligeramente la secreción gástrica durante la fase intestinal temprana, paradójicamente inhibe dicha secreción en otros momentos. La inhibición de la secreción durante la fase gástrica por el quimo en el intestino delgado se debe a dos efectos, como mínimo:

- *Reflejo enterogástrico.* La presencia de alimentos en el intestino delgado inicia un reflejo enterogástrico inverso, transmitido por el sistema nervioso entérico y por los nervios simpáticos extrínsecos y vagos; este reflejo inhibe la secreción gástrica. El reflejo puede desencadenarse por la distensión del intestino delgado, la presencia de ácido en la porción proximal del intestino, la presencia de productos de degradación de las proteínas o la irritación de la mucosa.
- *Hormonas.* La presencia de quimo en la porción proximal del intestino delgado hace que se liberen diversas hormonas intestinales. La secretina y el péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa contribuyen de manera especial a la inhibición de las secreciones gástricas.

Secreción pancreática (p. 815)

Los ácinos pancreáticos secretan las enzimas digestivas.

- Las enzimas más importantes para la digestión de las proteínas son la *tripsina,* la *quimotripsina* y la *carboxipolipeptidasa,* secretadas en sus formas inactivas tripsinógeno, quimotripsinógeno y procarboxipolipeptidasa.
- La enzima pancreática que digiere los hidratos de carbono es la *amilasa pancreática,* que hidroliza los almidones, el glucógeno y casi todos los demás hidratos de carbono (excepto la celulosa), originando disacáridos y algunos trisacáridos.
- La principal enzima para la digestión de las grasas es la *lipasa pancreática,* que hidroliza los triglicéridos hacia ácidos grasos y monoglicéridos; la colesterol esterasa, que produce una hidrólisis de los ésteres de colesterol; y la fosfolipasa, que escinde los ácidos grasos de los fosfolípidos.

Las células epiteliales de los conductillos y conductos secretan iones bicarbonato y agua

Los iones bicarbonato del jugo pancreático contribuyen a neutralizar el ácido vertido desde el estómago hasta el duodeno.

La acetilcolina, la colecistocinina y la secretina estimulan la secreción pancreática.

- La *acetilcolina,* liberada desde las terminaciones de los nervios vagos, estimula principalmente la secreción de enzimas digestivas.
- La *colecistocinina,* secretada fundamentalmente por las mucosas duodenal y yeyunal, estimula sobre todo la

secreción de enzimas digestivas.

- La *secretina,* secretada por las mucosas duodenal y yeyunal cuando entra el quimo ácido en el intestino delgado, estimula principalmente la secreción de bicarbonato sódico.

La secreción pancreática ocurre en tres fases.

- *Fase cefálica.* Las señales nerviosas del encéfalo que producen la secreción gástrica también activan una liberación de acetilcolina en el páncreas desde las terminaciones nerviosas vagales, lo que da cuenta de un 20% de la secreción de enzimas pancreáticas después de una comida.
- *Fase gástrica.* La estimulación nerviosa de la secreción enzimática prosigue y justifica de un 5 a un 10% de la secreción enzimática posprandial.
- *Fase intestinal.* Cuando el quimo entra en el intestino delgado, las secreciones pancreáticas se tornan abundantes, principalmente en respuesta a la secreción hormonal. Además, la colecistocinina determina un incremento muy superior de la secreción enzimática.

La secretina estimula la secreción de bicarbonato, que neutraliza el quimo ácido

Cuando en el duodeno entra quimo ácido del estómago, el ácido clorhídrico determina una liberación de prosecretina y su activación hacia secretina, que luego es absorbida por la sangre. A su vez, la secretina hace que el páncreas secrete grandes cantidades de líquidos con una alta concentración de iones bicarbonato.

La colecistocinina estimula la secreción enzimática del páncreas

La presencia de alimentos en la porción proximal del intestino delgado también origina una liberación de colecistocinina por las células I de la mucosa del duodeno, yeyuno y parte proximal del íleon. El efecto se debe especialmente a la presencia de proteasas y

peptonas (productos de la digestión parcial de las proteínas) y a ácidos grasos de cadena larga; el ácido clorhídrico del jugo gástrico también hace que se libere colecistocinina en menor cantidad.

Secreción de bilis por el hígado (p. 817)

La bilis es importante para la digestión y absorción de las grasas y la eliminación de los productos de desecho por la sangre.

- *Digestión y absorción de las grasas.* Las sales biliares contribuyen a emulsionar las grandes partículas de grasa en otras diminutas, que pueden sufrir el ataque de la enzima lipasa secretada en el jugo digestivo. Además, participan en el transporte y absorción de los productos terminales digeridos de la grasa hacia y a través de la membrana de la mucosa intestinal.
- *Eliminación de los productos de desecho.* La bilis sirve como medio de excreción de algunos productos de desecho importantes de la sangre, principalmente la bilirrubina, un producto terminal de la destrucción de la hemoglobina, y del exceso de colesterol sintetizado por los hepatocitos.

La bilis se secreta en dos etapas en el hígado.

- La porción inicial de bilis, secretada por los hepatocitos, contiene grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otros compuestos orgánicos. Se secreta hacia los diminutos *conductillos biliares* situados en las láminas hepáticas.
- La solución acuosa de iones sodio y bicarbonato se suma a la bilis a su paso por los conductos biliares. Esta segunda secreción es estimulada por la secretina, con lo que las secreciones pancreáticas reciben cantidades mayores de bicarbonato para neutralizar el ácido gástrico.

La vesícula biliar almacena y concentra la bilis por absorción de agua y electrólitos

El transporte activo de sodio a través del epitelio de la vesícula se sigue de la absorción secundaria de iones cloruro, el agua y la mayoría de los demás compuestos solubles. La bilis se concentra normalmente casi cinco veces.

La colecistocinina estimula la contracción de la vesícula biliar

Los alimentos grasos que penetran en el duodeno propician la liberación de colecistocinina desde las células I locales. La colecistocinina determina contracciones rítmicas de la vesícula biliar y una relajación simultánea del *esfínter de Oddi,* que protege la salida del conducto colédoco hacia el duodeno.

Secreciones del intestino delgado (p. 820)

Las glándulas de Brunner secretan moco alcalino al intestino delgado

La secreción de moco por las glándulas de Brunner, situadas en la pared de los primeros centímetros del duodeno, es estimulada por los elementos siguientes:

- Estímulos táctiles o irritativos de la mucosa suprayacente.
- Estimulación vagal, que fomenta la secreción junto con un aumento de la secreción gástrica.
- Hormonas gastrointestinales, en especial la secretina.

El moco protege la pared duodenal de su digestión por el jugo gástrico

Las glándulas de Brunner responden de forma rápida e intensa a los estímulos irritativos. Además, la secreción glandular estimulada por la secretina contiene un exceso notable de iones bicarbonato, que, junto con los iones bicarbonato de la secreción pancreática y de la bilis hepática, neutralizan el ácido que entra en el duodeno.

Las criptas de Lieberkühn secretan los jugos digestivos intestinales

Las criptas de Lieberkühn se sitúan entre las vellosidades intestinales. La superficie intestinal de las criptas y de las vellosidades está cubierta por un epitelio compuesto por dos tipos de células:

- Las *células caliciformes* secretan moco, que lubrica y protege la mucosa intestinal.

- Los *enterocitos* secretan grandes cantidades de agua y electrólitos hacia las criptas. También reabsorben el agua y los electrólitos, junto con los productos terminales de la digestión, en las superficies de las vellosidades.

Secreción de moco en el intestino grueso (p. 821)

Casi toda la secreción del intestino grueso es moco

El moco protege el intestino grueso frente a su excoriación, aporta el medio adherente a la materia fecal, protege la pared intestinal de la actividad bacteriana y confiere una barrera que impide el ataque de la pared intestinal por el ácido y otras sustancias nocivas.

La tasa de secreción de moco está regulada principalmente por la estimulación táctil directa de las células epiteliales que revisten el intestino grueso y por los reflejos nerviosos locales a las células mucosas en las criptas de Lieberkühn.

Capítulo 66: Digestión y absorción en el tubo digestivo

El tubo digestivo digiere y absorbe los principales alimentos que sostienen la vida: *hidratos de carbono, grasas* y *proteínas.* En este capítulo se exponen: 1) la digestión de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, y 2) los mecanismos por los que se absorben los productos terminales de la digestión y el agua, los electrólitos y otras sustancias.

La hidrólisis es el mecanismo de la digestión (p. 823)

Digestión de los hidratos de carbono

La digestión de los hidratos de carbono comienza en la boca y en el estómago

La saliva contiene la enzima *ptialina* (una *α-amilasa*), que hidroliza el almidón en maltosa y otros pequeños polímeros de glucosa. Antes de la deglución se hidroliza menos del 5% del contenido amiloide de una comida. Sin embargo, la digestión prosigue en el estómago durante cerca de 1 h antes de que el ácido gástrico bloquee la actividad de la amilasa salival. Con todo, la α-amilasa hidroliza hasta un 30-40% de los almidones y los convierte en maltosa.

La secreción pancreática también contiene una gran cantidad de α-amilasa

La función de la α-amilasa pancreática es casi idéntica a la de la α-amilasa de la saliva, pero su potencia es varias veces mayor; en consecuencia, en cuanto el quimo llega al duodeno y se mezcla con el jugo pancreático, se digieren prácticamente todos los almidones.

Los disacáridos y los pequeños polímeros de glucosa con hidrolizados en monosacáridos por las enzimas del epitelio intestinal

Las enzimas que se unen al borde en cepillo de las microvellosidades escinden los disacáridos lactosa, sacarosa y maltosa y los pequeños polímeros de glucosa hacia sus monosacáridos elementales. La glucosa suele representar más del 80% de los productos finales de la digestión de los hidratos de carbono.

- La *lactosa* se descompone en una molécula de *galactosa* y otra de glucosa.
- La *sacarosa* se descompone en una molécula de *fructosa* y otra de glucosa.
- La *maltosa* y otros pequeños polímeros de glucosa se escinden, todos ellos, en moléculas de *glucosa.*

Digestión de las proteínas (p. 824)

La digestión de las proteínas comienza en el estómago

La capacidad de la pepsina para digerir el colágeno reviste especial importancia, porque para que las enzimas proteolíticas penetren en la carne y digieran las proteínas celulares hay que digerir las fibras de colágeno.

La mayor parte de la digestión de las proteínas se debe a las acciones de las enzimas proteolíticas pancreáticas

Las enzimas proteolíticas del páncreas digieren las proteínas que salen del estómago en forma de proteasas, peptonas y grandes polipéptidos hacia dipéptidos, tripéptidos y algunos péptidos mayores. Los jugos pancreáticos digieren un porcentaje muy reducido de proteínas para formar aminoácidos.

- *La tripsina y la quimotripsina* descomponen las moléculas de proteína en pequeños polipéptidos.
- *La carboxipolipeptidasa* escinde los aminoácidos de los extremos carboxílicos de los polipéptidos.
- *La proelastasa* origina la elastasa que, a su vez, digiere las fibras de elastina que sostienen la estructura de la carne.

Los aminoácidos representan más del 99% de los productos digeridos de las proteínas

La digestión final de las proteínas en la luz intestinal corre a cargo de peptidasas en los enterocitos que tapizan las vellosidades.

- *Digestión en el borde en cepillo.* La aminopolipeptidasa y diversas dipeptidasas descomponen los polipéptidos más grandes en tripéptidos, dipéptidos y algunos aminoácidos, que son transportados hasta los enterocitos.
- *Digestión dentro de los enterocitos.* Los enterocitos contienen varias peptidasas específicas para los enlaces entre los diversos aminoácidos. A los pocos minutos, casi todos los dipéptidos y tripéptidos restantes son digeridos hacia aminoácidos, que pasan después a la sangre.

Digestión de las grasas (p. 825)

La primera etapa en la digestión de las grasas es la emulsión por los ácidos biliares y la lecitina

La emulsión es un proceso en el que los glóbulos de grasa se descomponen en fragmentos menores por las acciones detergentes de las sales biliares y, en especial, la lecitina. La emulsión aumenta la superficie total de las grasas. Las lipasas son enzimas hidrosolubles y pueden atacar solo la superficie de los glóbulos de grasa. Por eso, la función detergente de las sales biliares y de la lecitina es muy importante para la digestión de las grasas.

Los triglicéridos son digeridos por la lipasa pancreática

La enzima principal para la digestión de los triglicéridos es la lipasa pancreática, presente en cantidades tan elevadas en el jugo pancreático que todos los triglicéridos se digieren hacia ácidos grasos libres y 2-monoglicéridos en unos minutos cuando se completa la emulsión.

Las sales biliares forman micelas que aceleran la digestión de las grasas

La hidrólisis de los triglicéridos es altamente reversible, por lo que la acumulación de monoglicéridos y ácidos grasos libres en la vecindad de grasas en proceso de digestión bloquea enseguida el proceso de

digestión. Las sales biliares forman micelas que eliminan los monoglicéridos y los ácidos grasos libres de la vecindad de los glóbulos grasos en fase de digestión. Estas micelas se componen de un glóbulo graso central (como monoglicéridos y ácidos grasos libres) y moléculas de sales biliares, que se proyectan al exterior cubriendo la superficie de la micela. Las micelas de sales biliares también transportan monoglicéridos y ácidos grasos libres a los bordes en cepillo de las células del epitelio intestinal (enterocitos).

Principios básicos de la absorción gastrointestinal (p. 827)

Los pliegues de Kerckring, las vellosidades y las microvellosidades aumentan en casi 1.000 veces la superficie de absorción de la mucosa

La superficie total de la mucosa del intestino delgado mide 250-400 m^2; en términos comparativos, la superficie de una pista de tenis es de unos 200 m^2.

- *Los pliegues de Kerckring* casi triplican la superficie de la mucosa absortiva.
- *Las vellosidades* se proyectan 1 mm fuera de la superficie de la mucosa y multiplican por 10 el área de absorción.
- *Las microvellosidades* que, con una longitud aproximada de 1 μm, cubren toda la superficie vellosa (borde en cepillo) multiplican por una cifra mínima adicional de 20 la superficie expuesta al contenido intestinal.

Absorción en el intestino delgado (p. 828)

Absorción de agua (p. 828)

El agua es transportada a la membrana intestinal mediante ósmosis

El agua se absorbe a partir del intestino cuando el quimo se diluye, y se mueve al interior del intestino cuando las soluciones hiperosmóticas entran en el duodeno. Dado que las sustancias disueltas se absorben en el intestino, la presión osmótica del quimo tiende a disminuir, pero el agua se difunde con tanta facilidad por la membrana intestinal que casi «sigue» instantáneamente a las sustancias absorbidas a la sangre. Por tanto, el contenido intestinal es siempre casi isotónico con el líquido extracelular.

Absorción de iones (p. 828)

El sodio es transportado activamente por el epitelio de la mucosa

El sodio es transportado activamente desde el interior de las células epiteliales del intestino, a través de las paredes basal y lateral (membrana basolateral), hacia los espacios paracelulares (fig. 66-1); así se reduce la concentración intracelular de sodio. Esta baja concentración de sodio proporciona un gradiente electroquímico abrupto para el desplazamiento del sodio desde el quimo hacia el citoplasma de la célula epitelial a través del borde en cepillo. El gradiente osmótico creado por la alta concentración de iones en los espacios paracelulares hace que el agua se desplace por ósmosis a través de las uniones estrechas entre los bordes apicales de las células epiteliales y, por último, hasta la sangre circulante de las vellosidades.

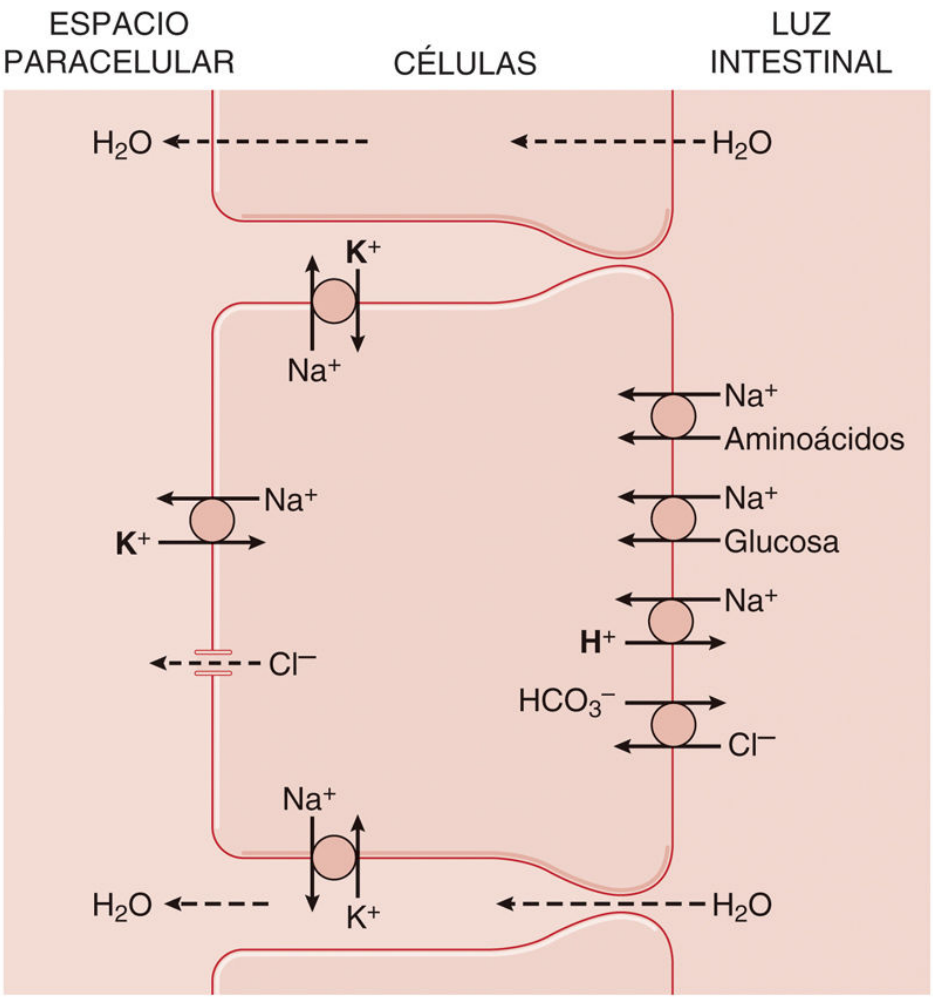


FIGURA 66-1 Absorción de sodio, cloruro, glucosa y aminoácidos a través del epitelio intestinal. Obsérvese también la absorción osmótica de agua (es decir, el agua «sigue» al sodio a través de la membrana epitelial).

La aldosterona potencia mucho la absorción de sodio

La deshidratación lleva a un aumento de la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales, la cual potencia mucho la absorción de sodio por las células del epitelio intestinal. Esta mayor absorción de sodio origina una mayor absorción secundaria de iones cloruro, agua y otras sustancias. Este efecto de la aldosterona cobra especial importancia en el colon.

El intestino grueso secreta cantidades extraordinariamente elevadas de iones cloruro, iones sodio y agua en algunos tipos de diarrea

Las toxinas del cólera y de otras bacterias productoras de diarrea estimulan la secreción de cloruro sódico y agua de tal manera que cada día llegan a perderse hasta 5-10 l de agua y sales en forma de diarrea. La vida de una persona con cólera se puede salvar, en la mayoría de los casos, mediante la administración oral de grandes cantidades de una solución de cloruro sódico y glucosa que compensen las pérdidas.

Los iones calcio, hierro, potasio, magnesio y fosfato se absorben de forma activa.

- *Los iones calcio* se absorben de manera activa dependiendo de los requerimientos de calcio del organismo. La *hormona paratiroidea* y la *vitamina D* regulan la absorción del calcio; la primera activa la vitamina D en los riñones, y la vitamina D activada aumenta mucho, a su vez, la absorción de calcio.
- *Los iones hierro* también se absorben de forma activa en el intestino delgado, como se expone en el capítulo 33.
- *El potasio, el magnesio, el fosfato* y probablemente otros iones también se pueden absorber de forma activa a través de la mucosa.

Absorción de hidratos de carbono (p. 830)

Prácticamente todos los hidratos de carbono se absorben en forma de monosacáridos

El monosacárido que se absorbe en mayor cantidad es la glucosa, que suele representar más del 80% de las calorías absorbidas en forma de hidratos de carbono. La glucosa es el producto final de la digestión los almidones, el glúcido más abundante en los alimentos.

La glucosa es transportada por un mecanismo de cotransporte con sodio

El transporte activo de sodio a través de las membranas basolaterales hacia los espacios paracelulares reduce el sodio del interior de la célula. La baja concentración intracelular de sodio proporciona un gradiente electroquímico para movilizar el sodio al interior del enterocito, a través del borde en cepillo, por medio de un cotransporte activo secundario (v. fig. 66-1). El sodio se combina con una proteína transportadora, denominada SGLT1, que precisa otra sustancia, como la glucosa, para establecer una unión simultánea. Cuando la glucosa intestinal se combina con SGLT1, el sodio y la glucosa son transportados al mismo tiempo dentro de la célula. Una vez dentro de la célula, otra proteína de transporte, el transportador de la glucosa 2 (GLUT2), facilita la difusión de la glucosa a través de la membrana basolateral de la célula.

Transporte de otros monosacáridos

La *galactosa* se transporta por el mismo mecanismo que la glucosa, usando los transportadores SGLT1 y GLUT2 para cruzar las membranas luminal y basolateral, respectivamente. En cambio, la difusión de la *fructosa* al interior de la célula es facilitada por GLUT5, y la salida desde la célula al espacio paracelular se facilita por GLUT2. El transporte a través de la célula no está acoplado con el transporte del sodio. Una parte de la fructosa se convierte en glucosa dentro del enterocito y es transportada, finalmente, a la sangre en forma de glucosa.

Absorción de proteínas (p. 831)

La mayoría de las proteínas se absorben por la membrana luminal de las células epiteliales del intestino en forma de dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos libres

La energía para la mayor parte de este transporte la aportan los mecanismos de cotransporte con sodio, de la misma manera que

sucede durante el cotransporte de glucosa y galactosa con el sodio (v. fig. 66-1). Algunos aminoácidos no requieren este mecanismo de cotransporte con sodio, sino que son transportados por proteínas especiales de transporte membranario, igual que lo hace la fructosa, a través de difusión facilitada. Se necesitan más de 10 proteínas de transporte diferentes para la absorción de los aminoácidos.

Absorción de grasas (p. 831)

Los monoglicéridos y los ácidos grasos libres se difunden de manera pasiva al interior del enterocito a través de su membrana celular

Los lípidos son sustancias solubles en la membrana del enterocito. Después de entrar en el enterocito, los ácidos grasos y los monoglicéridos se recombinan en su mayor parte para crear nuevos triglicéridos. Algunos monoglicéridos son digeridos después hasta glicerol y ácidos grasos por una lipasa intracelular. Los triglicéridos no pueden atravesar la membrana del enterocito.

Los quilomicrones son secretados desde los enterocitos mediante exocitosis

Los triglicéridos reconstituidos se agregan dentro del aparato de Golgi en glóbulos que contienen colesterol y fosfolípidos. Los fosfolípidos se disponen con sus porciones grasas dirigidas al centro y las polares hacia la superficie, lo que crea una superficie eléctricamente cargada, por lo cual los glóbulos pueden mezclarse con el agua. Los glóbulos son liberados del aparato de Golgi y secretados a los espacios basolaterales mediante exocitosis. Desde aquí, pasan a la linfa por el vaso quilífero central de la vellosidad. A partir de entonces, estos glóbulos se denominan *quilomicrones.*

Los quilomicrones son transportados por la linfa

Desde las superficies basolaterales de los enterocitos, los quilomicrones serpentean por los vasos quilíferos centrales de las

vellosidades y son propulsados, junto con la linfa, hacia el conducto torácico que desemboca en las grandes venas del cuello.

Absorción en el intestino grueso: formación de heces (p. 831)

La mitad proximal del colon absorbe electrólitos y agua

La mucosa del intestino grueso posee mucha capacidad para la absorción activa de sodio, y el potencial eléctrico creado por la absorción de sodio facilita la absorción de cloruros. Las uniones estrechas entre las células epiteliales son más herméticas que las del intestino delgado, lo que impide la retrodifusión de los iones a su través. De esta manera, la mucosa del intestino grueso absorbe los iones sodio contra un gradiente de concentración mayor del que tiene lugar en el intestino delgado. La absorción de cloruros e iones sodio crea un gradiente osmótico en la mucosa del intestino grueso que facilita, por su parte, la absorción de agua.

El intestino grueso puede absorber alrededor de 5 a 8 l de líquidos y electrólitos, como máximo, al día

Cuando la cantidad total que entra en el intestino grueso a través de la válvula ileocecal o por la secreción del colon excede esta capacidad absortiva máxima, el exceso se manifiesta en las heces en forma de diarrea.

Las heces se componen normalmente del 75% de agua y el 25% de materia sólida

La materia sólida de las heces está compuesta por un 30% de bacterias muertas, un 10 a 20% de grasas, un 10 a 20% de materia inorgánica, un 2 a 3% de proteínas y un 30% de residuos alimentarios no digeridos y componentes desecados de los jugos digestivos, como pigmentos biliares y células epiteliales descamadas. El color pardo de las heces se debe a la estercobilina y la urobilina, derivados de la bilirrubina. El olor es producido fundamentalmente

por el indol, el escatol, el mercaptano, el metano y el ácido sulfhídrico.

Capítulo 67: Fisiología de los trastornos gastrointestinales

El comienzo de un tratamiento eficaz para la mayoría de los trastornos gastrointestinales exige un conocimiento elemental de la fisiología gastrointestinal. En este capítulo se exponen algunos tipos ilustrativos de alteraciones funcionales gastrointestinales con una base o consecuencia fisiológica especial.

Trastornos de la deglución y del esófago (p. 833)

La parálisis del mecanismo de la deglución puede deberse a lesión nerviosa o encefálica o a disfunción muscular.

- *Lesión nerviosa.* El daño de los pares craneales quinto, noveno o décimo puede causar una parálisis del mecanismo deglutorio.
- *Lesión encefálica.* Las enfermedades como la poliomielitis y la encefalitis, además de los accidentes cerebrovasculares, pueden impedir una deglución normal, al dañar el centro de la deglución del tronco del encéfalo.
- *Disfunción muscular.* La parálisis de los músculos de la deglución, por ejemplo, por distrofia muscular o fracaso de la transmisión neuromuscular en la miastenia grave o en el botulismo, también impide una deglución normal.

La acalasia es un trastorno en el que no se relaja el esfínter esofágico inferior

Cuando el esfínter esofágico inferior no consigue relajarse, el material deglutido puede acumularse y distender el esófago. Con el paso de los meses y los años, el esófago se va ensanchando notablemente hasta alcanzar un estado denominado *megaesófago.*

Trastornos del estómago (p. 833)

Gastritis significa inflamación de la mucosa gástrica

La inflamación puede alcanzar la mucosa gástrica y ocasionar atrofia. La gastritis puede ser aguda e intensa, con excoriación ulcerativa de la mucosa. A veces, se debe a una infección bacteriana crónica de la mucosa gástrica; además, las sustancias irritantes, como el alcohol, el ácido acetilsalicílico y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pueden dañar la barrera protectora de la mucosa gástrica.

El aumento de la permeabilidad de la barrera gástrica en la gastritis puede producir una úlcera

La absorción gástrica es normalmente baja por dos motivos: 1) la mucosa gástrica está tapizada por células mucosas que secretan un moco viscoso y adherente, y 2) la mucosa dispone de uniones estrechas entre las células epiteliales adyacentes. Estos impedimentos para la absorción gástrica se conocen como *barrera mucosa gástrica.* Durante la gastritis, la barrera se torna permeable y los iones hidrógeno pueden retroceder hasta el epitelio del estómago. El círculo vicioso de daño y atrofia progresivos que se establece en la mucosa explica la mayor vulnerabilidad de esta a la digestión péptica y suele desembocar en una úlcera gástrica.

La gastritis crónica produce hipoclorhidria o aclorhidria

La gastritis crónica puede producir atrofia de la función glandular de la mucosa gástrica y provocar lo siguiente:

- *Aclorhidria,* incapacidad del estómago de secretar ácido clorhídrico.
- *Hipoclorhidria,* o reducción de la secreción de ácido.

La anemia perniciosa acompaña a menudo a la aclorhidria y la atrofia gástrica

El factor intrínseco, que es secretado por las células parietales, se combina en el intestino con la vitamina B_{12} para protegerla de su destrucción por las enzimas digestivas. Cuando el complejo factor intrínseco-vitamina B_{12} alcanza el íleon terminal, el factor intrínseco se liga a los receptores de la superficie del epitelio ileal, facilitando la absorción de la vitamina B_{12}. En ausencia de factor intrínseco se absorbe solo el 2%, aproximadamente, de la vitamina B_{12}.

La úlcera péptica es una zona de excoriación de la mucosa por las acciones digestivas del ácido y la pepsina.

- La secreción excesiva de ácido y pepsina provoca con frecuencia úlceras duodenales.
- La disminución de la capacidad de la mucosa gástrica para conferir protección frente a las acciones del ácido y la pepsina suele provocar úlceras gástricas.

La infección por la bacteria *Helicobacter pylori* rompe la barrera mucosa gastroduodenal y estimula la secreción de ácido gástrico

Se ha comprobado que al menos un 75% de los pacientes con úlcera péptica presentan una infección crónica de la mucosa gástrica y duodenal por la bacteria *Helicobacter pylori.* En estas condiciones, la bacteria produce amoníaco, que licua la barrera mucosa gástrica y estimula la secreción de ácido clorhídrico, con lo que las secreciones gástricas digieren las células epiteliales y se produce una ulceración péptica.

Trastornos del intestino delgado (p. 835)

Las anomalías de la digestión se deben a la incapacidad del páncreas para secretar jugos

La pérdida del jugo pancreático significa una desaparición de muchas enzimas digestivas. El resultado es que grandes porciones de los alimentos ingeridos dejan de aprovecharse para la nutrición y se expulsan heces abundantes y grasas. La falta de secreción pancreática se da en las circunstancias siguientes:

- Pancreatitis (se expone más adelante).
- Taponamiento del conducto pancreático por un cálculo biliar en la ampolla de Vater.
- Extirpación de la cabeza del páncreas debido a un tumor maligno.

La pancreatitis significa inflamación del páncreas

Aproximadamente, el 90% de los casos se debe a la ingestión excesiva de alcohol (pancreatitis crónica) o a la obstrucción de la ampolla de Vater por un cálculo (pancreatitis aguda). Cuando se bloquea el conducto secretor principal por un cálculo biliar, las enzimas pancreáticas «se embalsan» dentro del páncreas, y digieren con rapidez grandes porciones del páncreas.

Trastornos del intestino grueso (p. 836)

El estreñimiento grave puede ocasionar megacolon

Si se acumulan grandes cantidades de materia fecal en el colon durante períodos largos, el colon se distiende hasta alcanzar un diámetro de 7,5 a 10 cm. Este estado se denomina *megacolon.* La *enfermedad de Hirschsprung,* la causa más frecuente de megacolon, obedece a una deficiencia de células ganglionares en el plexo mientérico, casi siempre en un segmento del colon sigmoideo de los recién nacidos.

La diarrea se debe al tránsito rápido de la materia fecal por el intestino grueso

A continuación se ofrecen algunas causas de diarrea:

- La *enteritis* es una infección del tracto intestinal, generalmente del intestino grueso. Su resultado es un aumento de la motilidad y de las secreciones por la mucosa irritada, factores ambos que contribuyen a la diarrea.
- La *diarrea psicógena* se debe a la estimulación parasimpática que excita la motilidad y la secreción de moco por la porción distal del colon.
- La *colitis ulcerosa* es una enfermedad en la que se inflaman y ulceran las paredes del intestino grueso. La motilidad del colon ulcerado suele ser tan grande que casi siempre se producen movimientos en masa. Además, aumentan mucho las secreciones del colon.

Trastornos generales del tubo digestivo (p. 837)

Mediante el vómito, el tubo digestivo superior se deshace de su contenido cuando está irritado en exceso, sobredistendido o sobreexcitado

Las señales sensitivas de la faringe, el esófago, el estómago y la parte superior del intestino delgado se transmiten por medio de fibras nerviosas aferentes simpáticas y vagales a múltiples núcleos distribuidos en el tronco del encéfalo que, en conjunto, se conocen como «centro del vómito». En cuanto se estimula el centro del vómito y se inicia este acto, los primeros efectos consisten en: 1) una respiración profunda; 2) elevación del hueso hioides y de la laringe, que tiran del esfínter esofágico superior y lo abren; 3) cierre de la glotis, y 4) levantamiento del paladar blando para cerrar la parte posterior de la cavidad nasal. A continuación, se produce una contracción simultánea del diafragma y de la musculatura abdominal, y la presión intragástrica se eleva. Por último, se relaja el esfínter esofágico inferior, facilitando la expulsión del contenido gástrico.

Obstrucción intestinal

Algunas causas comunes de obstrucción intestinal son: 1) cáncer; 2) contracción fibrótica derivada de úlceras o de adhesiones peritoneales; 3) espasmo de un segmento del tubo digestivo, y 4) parálisis de un segmento digestivo. Las consecuencias de la obstrucción dependen del punto del tubo digestivo en que se produce.

- *Si la obstrucción ocurre en el píloro,* generalmente por una constricción fibrótica tras una ulceración péptica, se produce un vómito persistente del contenido gástrico, que reduce el

estado nutricional y determina, además, una pérdida excesiva de iones hidrógeno, con la posible alcalosis metabólica.

- *Si la obstrucción ocurre más allá del estómago,* el reflujo antiperistáltico desde el intestino delgado hace que los jugos intestinales fluyan al estómago y sean vomitados junto con las secreciones gástricas. La persona puede sufrir una deshidratación grave, pero la pérdida de ácidos y bases es prácticamente idéntica, por lo que el equilibrio acidobásico normalmente experimenta cambios mínimos.
- *Si la obstrucción está próxima al extremo inferior del intestino delgado,* se pueden vomitar sustancias más alcalinas que ácidas, con lo que ocurriría una acidosis metabólica. Además, el vómito se torna fecaloide si la obstrucción persiste durante unos días.
- *Si la obstrucción está próxima al extremo distal del intestino grueso,* las heces se acumulan en el colon durante varias semanas. El paciente tiene una sensación de estreñimiento intenso. Al final es imposible que pase más quimo del intestino delgado al grueso. En ese momento, se inician unos vómitos intensísimos.

Unidad XIII: Metabolismo y regulación de la temperatura

Capítulo 68: Metabolismo de los hidratos de carbono y formación del trifosfato de adenosina
Capítulo 69: Metabolismo de los lípidos
Capítulo 70: Metabolismo de las proteínas
Capítulo 71: El hígado
Capítulo 72: Equilibrio energético; regulación prandial; obesidad y ayuno; vitaminas y minerales
Capítulo 73: Energética y metabolismo
Capítulo 74: Regulación de la temperatura corporal y fiebre

Capítulo 68: Metabolismo de los hidratos de carbono y formación del trifosfato de adenosina

En los próximos capítulos se aborda el metabolismo, el conjunto de los procesos químicos que facilitan la subsistencia celular.

El trifosfato de adenosina es la «divisa energética» del cuerpo

Numerosas reacciones químicas celulares se ocupan de facilitar la energía de los alimentos a los distintos sistemas fisiológicos de la célula. La sustancia *trifosfato de adenosina* (ATP) desempeña una función cardinal en este sentido. El ATP es un compuesto químico lábil, con dos enlaces fosfatos ricos en energía. La cantidad de energía libre de cada uno de estos enlaces fosfato se aproxima a 12.000 calorías en las condiciones del cuerpo humano.

El ATP está presente en el citoplasma y en el nucleoplasma de todas las células. En esencia, todos los mecanismos fisiológicos que requieren energía para su funcionamiento la obtienen directamente del ATP (o de otros compuestos parecidos, ricos en energía, como el *trifosfato de guanosina*). A su vez, el alimento se oxida de manera gradual en la célula y la energía liberada sirve para volver a formar el ATP, con lo cual se perpetúa el abastecimiento de esta sustancia. Este capítulo explica cómo la célula utiliza la energía de los hidratos de carbono para formar ATP. Normalmente, el 90% o más de los hidratos de carbono del cuerpo se utilizan con este fin.

Transporte de la glucosa a través de las membranas celulares (p. 844)

Los productos terminales de la digestión de los hidratos de carbono en el tubo digestivo corresponden casi exclusivamente a *glucosa, fructosa* y *galactosa,* donde la glucosa representa aproximadamente el 80% de estos productos. Estos monosacáridos no difunden a través de los poros habituales de la membrana celular. Para entrar en la célula, se combinan con proteínas transportadoras de la membrana, que les permiten el paso a través de la membrana mediante difusión facilitada, como se expone en el capítulo 4. Una vez atravesada la membrana, los monosacáridos vuelven a disociarse de los transportadores.

La insulina facilita enormemente la difusión de la glucosa a través de la membrana celular

Salvo en el hígado y el cerebro, la cantidad de glucosa que puede difundir a las células, cuando no hay insulina, es demasiado baja para aportar la cantidad requerida para el metabolismo energético. Por tanto, la tasa de secreción de insulina en el páncreas y la sensibilidad de los diversos tejidos a los efectos de la insulina en el transporte de la glucosa regulan de modo decisivo la utilización de los hidratos de carbono en el organismo.

La enzima glucocinasa fosforila la glucosa dentro de la célula

La fosforilación de la glucosa es casi enteramente irreversible, salvo en los hepatocitos y en las células de los epitelios del túbulo renal y del intestino, donde la *glucosa fosfatasa* revierte esta reacción. La fosforilación sirve, en la mayoría de los tejidos corporales, para que la célula capte la glucosa. Una vez dentro, la glucosa no puede difundirse hacia fuera, salvo en las células especiales que disponen de la fosfatasa necesaria.

El glucógeno se almacena y se descompone en el hígado y el músculo (p. 845)

Después de su absorción celular, la glucosa se puede utilizar de inmediato con fines energéticos o depositar en forma de *glucógeno,* un gran polímero de glucosa. Casi todas las células tienen la capacidad de *glucogenia* y pueden almacenar cierta cantidad de glucógeno, pero los hepatocitos y las células musculares lo hacen en grandes cantidades. El glucógeno puede polimerizarse hasta crear moléculas muy grandes, que precipitan para formar gránulos sólidos.

La glucogenólisis es el proceso de formación de glucógeno

La *glucogenólisis* no es el proceso contrario a la glucogenia. En la glucogenólisis, la molécula de glucosa de cada rama del polímero de glucógeno se escinde mediante una fosforilación, que es catalizada por la enzima *fosforilasa.*

En condiciones de reposo, la enzima fosforilasa se encuentra inactiva. Cuando se hace necesaria para formar nueva glucosa a partir del glucógeno, las hormonas *adrenalina* y *glucagón* activan la fosforilasa. El efecto inicial de cada una de estas hormonas consiste en aumentar la formación del *monofosfato de adenosina cíclico,* que inicia una cascada de reacciones químicas que activa la fosforilasa.

Liberación de la energía de la glucosa por la vía glucolítica (p. 846)

La oxidación completa de 1 mol de glucosa libera 686.000 calorías, pero solo se necesitan 12.000 para formar 1 mol de ATP. Si la glucosa se descompusiera en agua y dióxido de carbono, formándose solo una molécula de ATP, se desperdiciaría una cantidad extraordinaria de energía. Por suerte, las células disponen de una amplia serie de enzimas que hacen que la glucosa vaya descomponiéndose poco a poco en múltiples etapas sucesivas. La energía de la glucosa se libera en pequeños paquetes para dar, cada vez, una molécula de ATP. Por cada mol de glucosa que usan las células, se generan, en total, 38 moles de ATP.

La glucólisis es la división de la glucosa para formar ácido pirúvico

Durante la glucólisis, la glucosa se divide para dar dos moléculas de ácido pirúvico. Este proceso ocurre en 10 pasos sucesivos y cada uno está catalizado por, al menos, una enzima específica.

Pese a la multitud de reacciones químicas de la serie glucolítica, solamente se forman 2 moles de ATP por cada mol de glucosa utilizada, lo que suma 24.000 calorías almacenadas en forma de ATP. La cantidad total de energía consumida a partir de la molécula original de glucosa es de 56.000 calorías, por lo que la eficiencia global de la formación de ATP durante la glucólisis representa el 43%. El 57% restante de la energía se consume en forma de calor.

El ácido pirúvico se convierte en acetil coenzima A

El paso siguiente a la degradación de la glucosa es la conversión de dos moléculas de ácido pirúvico en dos moléculas de acetil coenzima A. En esta reacción se liberan dos moléculas de dióxido de carbono y cuatro átomos de hidrógenos. No se forma ATP. Sin embargo, se producen seis moléculas de ATP cuando los cuatro átomos de

hidrógeno son finalmente oxidados a través de la *fosforilación oxidativa.*

La degradación continuada de la molécula de glucosa tiene lugar en el ciclo del ácido cítrico

Este ciclo del ácido cítrico es una secuencia de reacciones químicas, en la que la porción acetilada de la acetil coenzima A se descompone en dióxido de carbono y en átomos de hidrógeno. Estas reacciones ocurren *en la matriz de las mitocondrias.* Los átomos de hidrógeno liberados son posteriormente oxidados, lo que libera grandes cantidades de energía para formar ATP. Durante el ciclo del ácido cítrico no se liberan grandes cantidades de energía; por cada molécula de glucosa oxidada se generan dos moléculas de ATP.

Formación de ATP por la oxidación del hidrógeno: proceso de la fosforilación oxidativa (p. 848)

A pesar de la complejidad de la glucólisis y del ciclo del ácido cítrico, durante estos procesos se forman muy pocas cantidades de ATP. En la glucólisis se producen dos moléculas de ATP, y en el ciclo del ácido cítrico, otras dos. Casi el 95% del ATP total se genera durante la oxidación posterior de los átomos de hidrógeno liberados en estas primeras etapas de degradación de la glucosa. La función principal de las primeras etapas es preparar el hidrógeno de la molécula de glucosa en una forma que pueda oxidarse.

La fosforilación oxidativa ocurre a través de una serie de reacciones catalizadas por enzimas mitocondriales (fig. 68-1). Durante este proceso, los átomos de hidrógeno se convierten en iones hidrógeno y electrones. Los electrones se combinan finalmente con el oxígeno disuelto de los líquidos para dar iones hidroxilo. El hidrógeno y los iones hidroxilo se unen entre sí para dar agua. Durante esta secuencia de reacciones oxidativas se liberan enormes cantidades de energía para formar ATP. Este proceso se denomina *fosforilación oxidativa* y ocurre enteramente dentro de las mitocondrias a través de un *mecanismo* extraordinariamente especializado que se denomina *quimiosmótico.*

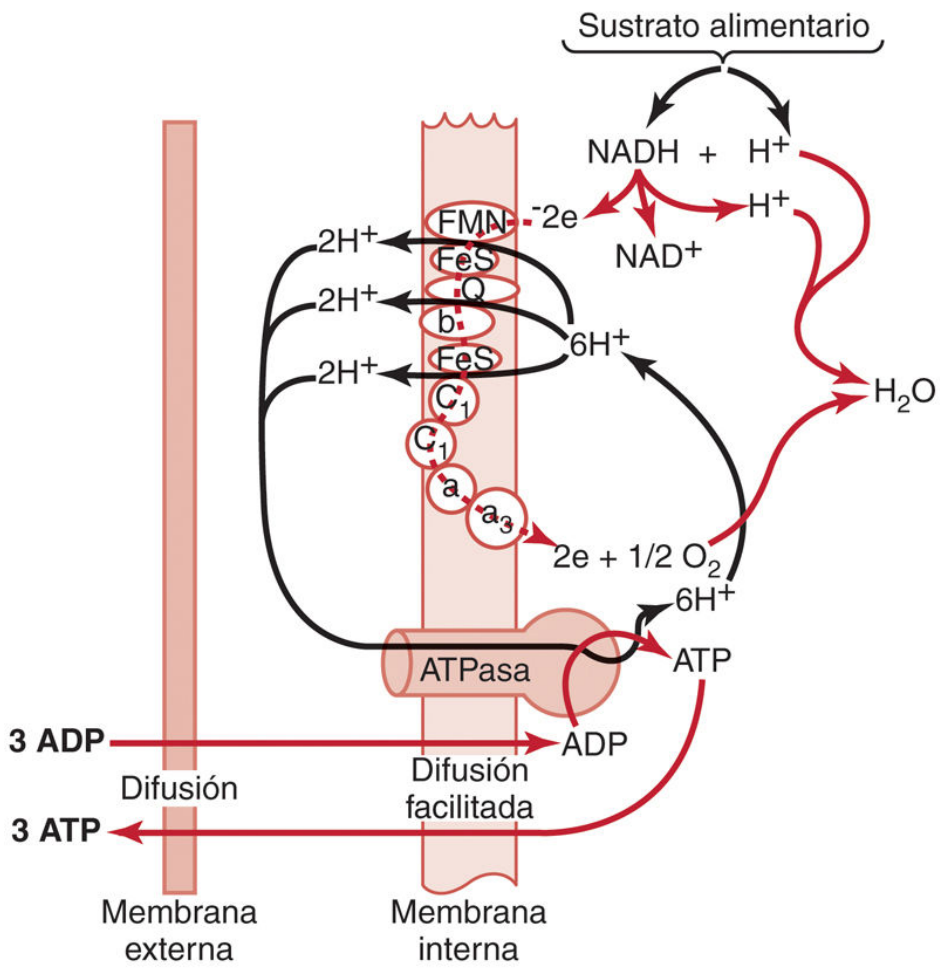


FIGURA 68-1 Mecanismo quimiosmótico mitocondrial de la fosforilación oxidativa para formar grandes cantidades de trifosfato de adenosina (ATP). Esta figura muestra la relación entre los pasos oxidativos y de fosforilación en las membranas interna y externa de las mitocondrias. *ADP,* difosfato de adenosina; *FeS,* proteína de sulfuro de hierro; *FMN,* mononucleótido de flavina; *Q,* ubiquinona.

Los electrones eliminados de los átomos de hidrógeno entran en la cadena de transporte electrónico, un componente integral de la membrana interna de la mitocondria. Esta cadena de transporte consta de una serie de aceptores de electrones que se pueden reducir u oxidar de modo reversible, aceptando o donando electrones. Los miembros más importantes de la cadena de transporte electrónico son la *flavoproteína,* algunas *proteínas con sulfuro de hierro,* la *ubiquinona* y *los citocromos B, C_1, C, A* y A_3. Cada electrón es lanzado de uno de los aceptores al siguiente hasta que alcanza el citocromo

A_3. El citocromo A_3 se denomina *citocromo oxidasa* porque, al ceder dos electrones, hace que el oxígeno elemental se combine con los iones hidrógeno para dar agua. Durante el transporte de estos electrones en la cadena citada se libera energía, que sirve para sintetizar ATP.

Conversión de difosfato de adenosina en trifosfato de adenosina

La energía liberada a medida que los electrones pasan por la cadena de transporte electrónico se emplea para generar un gradiente de iones hidrógeno a través de la membrana interna de la mitocondria. La elevada concentración de iones hidrógeno a través de este espacio crea una enorme diferencia de potencial eléctrico en la membrana, por la que los iones hidrógeno fluyen hacia la matriz mitocondrial a través de una molécula de ATPasa denominada *ATP sintetasa.* La energía proveniente de los iones hidrógeno es utilizada por la ATP sintetasa para transformar el difosfato de adenosina (ADP) en ATP. Por cada dos átomos de hidrógeno ionizados en la cadena de transporte electrónico, se sintetizan hasta tres moléculas de ATP.

Resumen de la formación del ATP durante la descomposición de la glucosa (p. 849)

- Durante la glucólisis se forman cuatro moléculas de ATP, pero se gastan dos para la fosforilación inicial de la glucosa, lo que da una ganancia neta de dos moléculas de ATP.
- Durante el ciclo del ácido cítrico se forman dos moléculas de ATP.
- Durante la fosforilación oxidativa se originan, en total, 34 moléculas de ATP.
- Si se suman todas las moléculas de ATP, se obtiene un total de 38 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa.

Así pues, durante la oxidación completa de cada mol de glucosa se depositan 456.000 calorías en forma de ATP y se liberan 686.000 calorías; la eficiencia global alcanza el 66%. El 34% restante de la energía se transforma en calor.

La glucólisis y la oxidación de la glucosa están reguladas

La liberación continua de energía a partir de la glucosa, en un momento en que la célula no precisa energía, supondría un desperdicio extraordinario. La glucólisis y la oxidación posterior de los átomos de hidrógeno están continuamente controladas en función de las necesidades de ATP de la célula. Esta regulación se basa en un mecanismo de retroalimentación asociado a las concentraciones de ADP y de ATP.

Un modo importante por el que el ATP ayuda a regular el metabolismo energético es la inhibición alostérica de la enzima *fosfofructocinasa.* Esta enzima fomenta la formación de fructosa-1,6-difosfato durante los pasos iniciales de la glucólisis. El efecto neto

del exceso de ATP celular es una detención de la glucólisis que, a su vez, suspende casi todo el metabolismo de los hidratos de carbono. En cambio, el ADP genera un cambio alostérico antagónico en esta enzima, aumentando notablemente su actividad. Cada vez que los tejidos utilizan ATP para su energía, la inhibición de la enzima por el ATP disminuye pero, al mismo tiempo, aumenta su actividad como consecuencia del ADP formado. De esta manera, se pone en marcha la glucólisis. Cuando se rellenan los depósitos celulares de ATP, vuelve a inhibirse la enzima.

Liberación anaeróbica de energía: glucólisis anaeróbica (p. 850)

Si no se dispone de oxígeno o este resulta insuficiente, la glucosa celular no puede oxidarse. En estas condiciones, aún se libera una pequeña cantidad de energía a las células a través de la glucólisis, puesto que las reacciones químicas de la descomposición glucolítica de la glucosa hacia ácido pirúvico no requieren oxígeno. La *glucólisis anaeróbica* consume muchísima glucosa, ya que solo se utilizan 24.000 calorías para formar ATP por cada mol de glucosa. Esto supone algo más del 3% de la energía total de la molécula de la glucosa. Sin embargo, la liberación de energía glucolítica a la célula puede salvarla durante unos minutos cuando no dispone de oxígeno.

La formación de ácido láctico durante la glucólisis anaeróbica permite liberar más energía anaeróbica

Los productos terminales de las reacciones glucolíticas, el ácido pirúvico y el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH), se combinan bajo la influencia de la enzima *deshidrogenasa láctica* para formar ácido láctico y NAD^+. De esta manera, se evita la acumulación de ácido pirúvico y de NADH, que inhibiría las reacciones glucolíticas. El ácido láctico que se forma difunde con facilidad hacia el compartimiento extracelular. El ácido láctico representa un «desagüe» por el que se vierten los productos finales de la glucólisis, y esta última puede continuar mucho más de lo que sería posible.

Liberación de energía a partir de la glucosa por la vía de la pentosa fosfato (p. 850)

Hasta un 30% de la glucosa descompuesta en los hepatocitos y los adipocitos no depende de la glucólisis ni del ciclo del ácido cítrico. La vía de la pentosa fosfato es un proceso cíclico que elimina un átomo de carbono de una molécula de glucosa para dar dióxido de carbono e hidrógeno en cada vuelta. El hidrógeno producido acaba por entrar en la vía de fosforilación oxidativa para formar ATP. Esta vía proporciona a la célula otro mecanismo de utilización de la glucosa, en caso de anomalías enzimáticas.

Formación de hidratos de carbono a partir de las proteínas y de las grasas: gluconeogenia (p. 851)

Cuando los depósitos de hidratos de carbono del cuerpo descienden por debajo de los límites normales, se forman cantidades moderadas de glucosa a partir de los aminoácidos y del glicerol de la grasa mediante un proceso de *gluconeogenia.* Alrededor del 60% de los aminoácidos de las proteínas corporales se transforman con facilidad en hidratos de carbono; cada aminoácido se convierte en glucosa mediante una reacción química algo distinta. Las cifras bajas de hidratos de carbono en las células y el descenso de la glucosa sanguínea constituyen los estímulos básicos que aumentan la tasa de la gluconeogenia.

Capítulo 69: Metabolismo de los lípidos

Diversos compuestos químicos de los alimentos y del organismo se clasifican como lípidos: 1) *grasas neutras* o *triglicéridos;* 2) *fosfolípidos*, y 3) *colesterol.* Desde el punto de vista químico, el lípido básico de los triglicéridos y de los fosfolípidos es un ácido graso, es decir, un ácido orgánico hidrocarbonado de cadena larga. Aunque el colesterol no contenga ácidos grasos, su núcleo esterol se sintetiza a partir de los productos de degradación de los ácidos grasos, por lo que posee muchas propiedades físicas y químicas de otros lípidos.

El organismo utiliza fundamentalmente los triglicéridos para aportar energía a los diversos procesos metabólicos, función que comparte casi por igual con los hidratos de carbono. Ciertos lípidos, en particular el colesterol, los fosfolípidos y sus derivados, son utilizados para otras funciones intracelulares.

Transporte de los lípidos en los líquidos corporales (p. 853)

Los quilomicrones transportan los lípidos del tubo digestivo hacia la sangre a través de la linfa

Casi todas las grasas alimentarias son absorbidas por la linfa en forma de quilomicrones. Los quilomicrones son transportados al conducto torácico y desembocan en la sangre venosa. Se eliminan del plasma a su paso por los capilares de los tejidos adiposo y hepático. Las membranas de los adipocitos y de los hepatocitos contienen grandes cantidades de una enzima llamada *lipoproteína lipasa,* que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones hacia ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos se difunden de inmediato al interior de la célula y, una vez allí, se vuelven a sintetizar triglicéridos.

Los «ácidos grasos libres» liberados por el tejido adiposo son transportados en la sangre unidos a la albúmina

Cuando la grasa que se ha almacenado en el tejido adiposo se va a utilizar en otra parte del cuerpo, debe transportarse a otros tejidos. Esta grasa se transporta principalmente en forma de *ácidos grados libres.* Los ácidos grasos, una vez que abandonan los adipocitos, se encuentran fuertemente ionizados en el plasma y se unen enseguida de forma laxa a la albúmina, una de las proteínas plasmáticas. Los ácidos grasos unidos de esta manera a las proteínas se denominan *ácidos grasos libres,* para separarlos de otros ácidos grasos del plasma presentes en forma de ésteres de glicerol, colesterol u otras sustancias.

Las lipoproteínas transportan el colesterol, los fosfolípidos y los triglicéridos

Las lipoproteínas, partículas mucho más pequeñas que los quilomicrones pero de composición similar, contienen mezclas de triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y proteínas. Las tres categorías fundamentales de lipoproteínas son: 1) *lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL),* con altas concentraciones de triglicéridos y concentraciones moderadas de fosfolípidos y de colesterol; 2) *lipoproteínas de densidad intermedia (IDL),* que son VLDL de las que se ha extraído parte de los triglicéridos, con lo que aumentan las concentraciones de colesterol y fosfolípidos; 3) *lipoproteínas de baja densidad (LDL),* que proceden de IDL por la retirada de casi todos los triglicéridos, lo que deja una concentración especialmente alta de colesterol y moderadamente alta de fosfolípidos, y 4) *lipoproteínas de alta densidad (HDL),* que tienen casi un 50% de proteína y concentraciones menores de lípidos.

Casi todas las lipoproteínas se forman en el hígado

La función principal de las lipoproteínas del plasma es transportar tipos específicos de lípidos por el organismo. Los triglicéridos se sintetizan en el hígado, principalmente a partir de hidratos de carbono y son transportados al tejido adiposo y otros tejidos periféricos mediante las VLDL. Las otras lipoproteínas son especialmente importantes en diferentes fases del transporte de fosfolípidos y colesterol desde el hígado a los tejidos periféricos o desde la periferia al hígado. Más adelante en el capítulo se analizan los problemas especiales del transporte de colesterol en relación con la *ateroesclerosis,* que se asocia al desarrollo de lesiones grasas en el interior de las paredes arteriales.

Depósitos de grasa (p. 855)

Las células grasas (adipocitos) almacenan grandes cantidades de lípidos

La principal función del tejido adiposo es almacenar los triglicéridos hasta que esta energía se requiere en otro lugar del organismo. Las funciones adicionales del tejido adiposo son proporcionar aislamiento al organismo, según se expone en el capítulo 74, y la secreción de hormonas, como la leptina y la adiponectina, que afectan a múltiples funciones corporales, entre ellas el apetito y el gasto de energía, como se analiza en el capítulo 72.

Las células grasas son fibroblastos modificados con capacidad para almacenar triglicéridos casi puros en una cantidad equivalente al 80-95% de su volumen. El tejido adiposo posee grandes cantidades de lipasas. Algunas de estas enzimas catalizan el depósito de triglicéridos procedente de quilomicrones y otras lipoproteínas. Otras, si son activadas por hormonas, desdoblan los triglicéridos y liberan ácidos grasos libres. Ante el rápido intercambio de ácidos grasos, los triglicéridos de los adipocitos se renuevan cada 2 a 3 semanas, por lo que se puede decir que el tejido adiposo es dinámico.

El hígado contiene grandes cantidades de triglicéridos, fosfolípidos y colesterol

El hígado cumple múltiples funciones en el metabolismo de los lípidos: 1) degrada los ácidos grasos hacia compuestos más pequeños que se utilizan con fines energéticos; 2) sintetiza triglicéridos, principalmente a partir de hidratos de carbono y proteínas, y 3) sintetiza otros lípidos a partir de los ácidos grasos, en especial colesterol y fosfolípidos.

Cuando se movilizan grandes cantidades de triglicéridos a partir del tejido adiposo, como sucede durante el ayuno o en la diabetes mellitus, los triglicéridos vuelven a depositarse en el hígado, donde

comienzan las primeras etapas de degradación de la grasa. En las condiciones fisiológicas habituales, la cantidad de triglicéridos presente en el hígado depende de la velocidad con que se utilizan los lípidos para aportar energía.

Uso energético de los triglicéridos (p. 856)

La hidrólisis de los triglicéridos hacia ácidos grasos y glicerol es la primera etapa en la conversión de las grasas en energía. Luego, los ácidos grasos y el glicerol son transportados a los tejidos activos, donde se oxidan y liberan energía. Casi todas las células, con excepción de las del tejido cerebral y los eritrocitos, utilizan los ácidos grasos como fuente de energía de forma casi intercambiable con la glucosa.

La descomposición y la oxidación de los ácidos grasos tienen lugar únicamente en las mitocondrias; el primer paso es su metabolismo y transporte hasta las mitocondrias. Este proceso se lleva a cabo mediante la utilización del compuesto *carnitina* como transportador. Una vez dentro de las mitocondrias, los ácidos grasos son separados de la carnitina, y degradados y oxidados.

Los ácidos grasos se descomponen en las mitocondrias mediante la *β-oxidación,* que libera segmentos con dos átomos de carbono que forman la *acetil coenzima A* (acetil-CoA); esta sustancia ingresa en el ciclo del ácido cítrico, descomponiéndose hacia dióxido de carbono y átomos de hidrógeno. Luego, el hidrógeno es oxidado por las enzimas oxidativas de las mitocondrias y usado para formar ATP.

El ácido acetoacético se forma en el hígado

Una parte importante de la descomposición de los ácidos grasos hacia acetil-CoA sucede en el hígado, pero este solo usa una mínima fracción de la acetil-CoA para sus propios procesos metabólicos. En cambio, las parejas de acetil-CoA se condensan, dando moléculas de *ácido acetoacético.* Una parte considerable del ácido acetoacético se transforma en *ácido β-hidroxibutírico* y en cantidades diminutas de *acetona.* El ácido acetoacético y el ácido β-hidroxibutírico se difunden libremente por las membranas de los hepatocitos y son transportados por la sangre hacia los tejidos periféricos. Aquí, estos

compuestos difunden al interior de la célula, donde se invierte la reacción para volver a formar moléculas de acetil-CoA. Estas entran en el ciclo del ácido cítrico y se oxidan, liberando energía.

Síntesis de triglicéridos a partir de los hidratos de carbono (p. 858)

Cuando las cantidades de hidratos de carbono que ingresan al cuerpo son mayores que las que pueden usarse inmediatamente para obtener energía o almacenarse como glucógeno, el exceso se convierte rápidamente en triglicéridos, que se almacenan en el tejido adiposo. Casi todos los triglicéridos se sintetizan en el hígado, pero una pequeña porción lo hace en los adipocitos. Los triglicéridos formados en el hígado son transportados, fundamentalmente, por lipoproteínas hacia el tejido adiposo, y depositados allí hasta que son necesarios para la obtención de energía.

Los hidratos de carbono se convierten en ácidos grasos

El primer paso en la síntesis de triglicéridos a partir de los hidratos de carbono es la conversión de estos en acetil-CoA, que ocurre durante la degradación normal de la glucosa a través de la glucólisis. En realidad, los ácidos grasos son grandes polímeros del acetilo de la acetil-CoA, por lo que no resulta difícil entender la conversión de la acetil-CoA en ácidos grasos.

Los ácidos grasos se combinan con el α-glicerofosfato para formar triglicéridos

Una vez que las cadenas sintetizadas de ácidos grasos crecen hasta contener de 14 a 18 átomos de carbono, se unen con el glicerol para dar triglicéridos. Las enzimas que provocan esta conversión son altamente específicas de los ácidos grasos, con longitudes de cadena de 14 o más átomos de carbono, un factor que controla la calidad física de los triglicéridos almacenados en el organismo.

La fracción de glicerol de los triglicéridos es aportada por el α-glicerofosfato, otro producto de la descomposición glucolítica de la glucosa. La importancia de este mecanismo en la formación de triglicéridos es que la combinación final entre ácidos grasos y glicerol se encuentra regulada, en esencia, por la concentración de α-glicerofosfato, que depende, a su vez, de la disponibilidad de hidratos de carbono. Si los hidratos de carbono forman grandes cantidades de α-glicerofosfato, el equilibrio se desplaza hacia la formación y almacenamiento de triglicéridos. Si no se dispone de hidratos de carbono, el proceso se desvía en sentido contrario; el exceso de ácidos grasos reemplaza el metabolismo deficitario de los hidratos de carbono.

La síntesis de grasas a partir de los hidratos de carbono es importante

La síntesis de grasas a partir de los hidratos de carbono reviste especial importancia, puesto que las diversas células del organismo poseen una capacidad limitada para almacenar los hidratos de carbono en forma de glucógeno. Una persona almacena hasta 150 veces más energía en forma de grasa que de hidratos de carbono. El almacenamiento de la energía como grasa también resulta importante, ya que cada gramo de grasa contiene casi 2,5 veces más calorías que 1 g de glucógeno. Cuando una persona gana peso, puede almacenar mucha más energía en forma de grasa que de hidratos de carbono.

Síntesis de triglicéridos a partir de las proteínas (p. 859)

Muchos aminoácidos se pueden convertir en acetil-CoA, que luego se transforma en triglicéridos. Si la alimentación aporta proteínas extra para su uso como tales o directamente con fines energéticos, una parte considerable de este exceso energético se deposita como grasa.

Regulación de la liberación energética a partir de los triglicéridos (p. 859)

Los hidratos de carbono se prefieren a las grasas como fuente de energía cuando existe un exceso de ellos

El exceso de hidratos de carbono en la alimentación «ahorra grasas», dado que aquellos se utilizan como fuente preferente de energía. Uno de los motivos es que el exceso de hidratos de carbono aumenta el α-glicerofosfato, que liga los ácidos grasos libres y eleva las reservas de triglicéridos. El metabolismo del exceso de hidratos de carbono se sigue, asimismo, de una mayor síntesis de acetil-CoA, que se convierte en ácidos grasos. Por consiguiente, el exceso de hidratos de carbono en la alimentación no solo posee un efecto ahorrador de grasas, sino que aumentan los depósitos de estas.

A la inversa, cuando no se aportan hidratos de carbono, se moviliza la grasa de los adipocitos como reemplazo de los hidratos de carbono.

Regulación hormonal de la utilización de la grasa

Además de la *insulina,* varias hormonas tienen un efecto marcado sobre la utilización de la grasa:

- La *adrenalina* y la *noradrenalina* liberadas por la médula suprarrenal aumentan de forma llamativa el uso de la grasa durante el ejercicio intenso. Estas dos hormonas activan directamente la *lipasa de triglicéridos sensible a las hormonas,* presente en abundancia en los adipocitos. La hormona activada determina una rápida descomposición de los triglicéridos y una movilización de los ácidos grasos. Otros factores estresantes que activan el sistema nervioso simpático incrementan de forma similar la movilización y utilización de los ácidos grasos.
- La *hormona adrenocorticótropa (ACTH),* también llamada *corticotropina,* es liberada por la adenohipófisis en respuesta al estrés y promueve la secreción de *glucocorticoides (cortisol)*

desde la corteza suprarrenal. La ACTH y los glucocorticoides activan la lipasa de triglicéridos sensible a las hormonas, que aumenta la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo.

- La *hormona del crecimiento* posee un efecto activador de las lipasas sensibles a las hormonas, que es similar al de la ACTH y los glucocorticoides, pero menos eficaz. La hormona del crecimiento tiene, además, un ligero efecto movilizador de la grasa. La carencia de *insulina* activa la lipasa sensible a las hormonas y hace que se movilicen enseguida los ácidos grasos. Si no se aportan hidratos de carbono con la alimentación, se reduce la secreción de insulina, lo que fomenta el metabolismo de los ácidos grasos.
- Las *hormonas tiroideas* movilizan rápidamente la grasa, supuestamente por un mecanismo indirecto, basado en el aumento del metabolismo energético de todas las células corporales.

Fosfolípidos y colesterol (p. 860)

Fosfolípidos

Los tres tipos principales de fosfolípidos corporales son las *lecitinas,* las *cefalinas* y las *esfingomielinas.* El organismo utiliza los fosfolípidos con distintos propósitos estructurales; se trata de un componente esencial de las lipoproteínas de la sangre y resulta imprescindible para la formación y la función de estos compuestos. La ausencia de fosfolípidos genera anomalías graves en el transporte del colesterol y de otros lípidos. La tromboplastina, necesaria para iniciar el proceso de la coagulación, se compone fundamentalmente de una de las cefalinas. El sistema nervioso contiene grandes cantidades de esfingomielinas, una sustancia aislante de la vaina de mielina que rodea las fibras nerviosas. Una función fundamental de los fosfolípidos es la participación en la creación de los elementos estructurales, fundamentalmente las membranas celulares de todo el organismo.

Colesterol

El colesterol está presente en la dieta normal y se absorbe lentamente por el tubo digestivo hacia la linfa intestinal. Aparte del colesterol que absorbe cada día el tubo digestivo *(colesterol exógeno),* las células corporales sintetizan grandes cantidades de *colesterol endógeno.* Casi todo el colesterol endógeno que circula con las lipoproteínas del plasma lo produce el hígado. El colesterol es un componente estructural de las membranas celulares.

La formación de *ácido cólico* en el hígado representa, sin duda, la función no membranosa principal del colesterol; alrededor del 80% del colesterol se transforma en ácido cólico, que se conjuga con otras sustancias formando las sales biliares; estas fomentan la digestión y la absorción de las grasas. Una pequeña cantidad del colesterol es usada por: 1) las glándulas suprarrenales para formar las *hormonas*

corticosuprarrenales; 2) los ovarios para formar la *progesterona* y los *estrógenos,* y 3) los testículos para formar la *testosterona.*

Ateroesclerosis (p. 862)

La *ateroesclerosis* es una enfermedad de las arterias de calibre grande e intermedio en la que aparecen lesiones grasas, llamadas *placas de ateroma,* en la cara interna de la pared arterial. En cambio, la *arterioesclerosis* es un término general que indica un engrosamiento y rigidez de los vasos sanguíneos de cualquier tamaño.

El *daño de las células endoteliales vasculares* ocurre al principio de la ateroesclerosis y reduce su capacidad para liberar óxido nítrico y otras sustancias que contribuyen a impedir la adhesión de macromoléculas, plaquetas y monocitos al endotelio. Cuando se daña el endotelio vascular, empiezan a acumularse, en el lugar de la lesión, monocitos circulantes y lípidos (en su mayoría, LDL). Los monocitos atraviesan el endotelio y se diferencian hacia *macrófagos,* que ingieren y oxidan las lipoproteínas acumuladas, confiriendo a los macrófagos un aspecto espumoso. Estas *células espumosas (macrófagos)* se agregan en el vaso sanguíneo y crean una *estría grasa* visible.

Según va creciendo la estría grasa, el tejido fibroso y el músculo liso proliferan, creando placas más grandes, un proceso exacerbado por la liberación de *sustancias inflamatorias* desde los macrófagos. Conforme sobresale la placa hacia la luz de la arteria, reduce notablemente el flujo sanguíneo, llegando incluso a obstruir por completo el vaso. Los fibroblastos de la placa, incluso si no ocurre ninguna oclusión, acaban depositando una cantidad tan grande de tejido conjuntivo denso que se da una *esclerosis* (fibrosis) intensa, y las arterias se tornan rígidas y dejan de distenderse.

El aumento de las LDL de la sangre puede promover la ateroesclerosis

Un factor importante de la ateroesclerosis es la elevada concentración de colesterol en el plasma en forma de LDL. La concentración plasmática de estas LDL ricas en colesterol aumenta

con diversos factores, como el aporte de grasa muy saturada con la alimentación diaria, la obesidad y la falta de ejercicio físico.

La hipercolesterolemia familiar puede causar ateroesclerosis

Cuando una persona hereda genes defectuosos para la formación de los receptores de LDL en las membranas de las células corporales, el hígado no puede absorber ni las IDL ni las LDL. Al faltar esta absorción, la maquinaria de colesterol de los hepatocitos se desenfrena, produciendo más colesterol y VLDL, que se liberan al plasma.

Las HDL pueden ayudar a prevenir la ateroesclerosis

Las HDL absorben, al parecer, los cristales de colesterol que empiezan a depositarse en las paredes arteriales y, por tanto, si una persona posee un alto *cociente* de HDL/LDL, se reducen las posibilidades de que sufra una ateroesclerosis.

Otros factores fundamentales de riesgo para la ateroesclerosis

Algunos de los factores que predisponen a la ateroesclerosis son: 1) la inactividad física y la obesidad; 2) la diabetes mellitus; 3) la hipertensión; 4) la hiperlipidemia, y 5) el tabaquismo.

Muchos pacientes con sobrepeso y obesidad reúnen varios de estos factores de riesgo, lo que acentúa notablemente la posibilidad de ateroesclerosis, que, a su vez, puede fomentar los ataques al corazón (infarto de miocardio), los ictus y las enfermedades renales. Algunos de estos factores contribuyen a la ateroesclerosis aumentando la concentración de las LDL en el plasma, y otros, como la hipertensión, dañan el endotelio vascular y causan otras alteraciones en los tejidos vasculares que promueven el depósito de colesterol.

Prevención de la ateroesclerosis

Las medidas fundamentales para reducir el riesgo de ateroesclerosis o de su progresión hacia cualquier enfermedad vascular grave comprenden: 1) mantener un peso saludable, realizar ejercicio físico y tomar una alimentación que contenga fundamentalmente grasa insaturada, con bajo contenido de colesterol; 2) evitar la hipertensión o controlarla eficazmente con antihipertensivos si aparece; 3) controlar eficazmente la glucemia con insulina u otros antidiabéticos, y 4) evitar el tabaquismo.

Algunos fármacos que reducen los lípidos plasmáticos y el colesterol han resultado asimismo útiles para prevenir la ateroesclerosis. El grupo terapéutico denominado *estatinas* inhibe de manera competitiva la *hidroximetilglutaril coenzima A reductasa,* una enzima que limita la tasa de síntesis del colesterol. Esta inhibición reduce la síntesis de colesterol y aumenta los receptores de LDL del hígado, produciendo normalmente un descenso del 25 al 50% de las LDL plasmáticas. En general, los estudios revelan que, por cada descenso de 1 mg/dl en el colesterol de las LDL del plasma, la mortalidad por la cardiopatía ateroesclerótica se reduce en un 2%. Así pues, las medidas preventivas pertinentes son muy valiosas para disminuir el riesgo de una enfermedad vascular grave.

Capítulo 70: Metabolismo de las proteínas

Aproximadamente el 75% de los sólidos del organismo son proteínas y comprenden las *proteínas estructurales,* las *enzimas,* las *proteínas transportadoras de oxígeno,* las *proteínas del músculo que producen la contracción* y muchos otros tipos que cumplen funciones intracelulares y extracelulares específicas.

Los componentes esenciales de las proteínas son los aminoácidos, y el organismo dispone de 20 de ellos en cantidades importantes. Los aminoácidos se agregan mediante *enlaces peptídicos* formando cadenas largas. Una molécula compleja de proteína puede contener hasta 100.000 aminoácidos. Como algunas proteínas constan de varias cadenas peptídicas y no de una sola, estas cadenas pueden unirse por puentes de hidrógeno, fuerzas electrostáticas, grupos sulfhidrilo, fenólicos o sales.

Transporte y almacenamiento de los aminoácidos (p. 865)

La concentración normal de los aminoácidos en la sangre varía entre 35 y 65 mg/dl. Los productos terminales de la digestión de las proteínas en el tubo digestivo son casi exclusivamente aminoácidos, pues los polipéptidos o las proteínas rara vez se absorben hacia la sangre. Después de una comida, las células de todo el organismo absorben en 5 a 10 min los aminoácidos que entran en la sangre.

Las moléculas de aminoácidos son mucho más grandes que los poros de las membranas celulares como para difundir a través de ellos. Por tanto, los aminoácidos son transportados a través de la membrana mediante un transporte activo o una difusión facilitada por un transportador.

Los aminoácidos se depositan en las células en forma de proteínas

Casi inmediatamente después de entrar en la célula, los aminoácidos se conjugan con proteínas celulares por efecto de las enzimas intracelulares, de modo que la concentración de aminoácidos libres en el interior de la célula resulta casi siempre baja. Los aminoácidos se almacenan fundamentalmente en forma de proteínas. Muchas proteínas intracelulares se pueden descomponer enseguida hacia aminoácidos bajo el efecto de las enzimas digestivas lisosómicas intracelulares, y luego estos aminoácidos son transportados de nuevo a la sangre. Las proteínas de los cromosomas y del núcleo y las proteínas estructurales, como el colágeno o las proteínas contráctiles del músculo, constituyen excepciones notables, ya que no participan de modo importante en el almacenamiento reversible de los aminoácidos.

Cuando la concentración plasmática de aminoácidos desciende por debajo de la normalidad, estos son transportados fuera de la

célula para rellenar las reservas del plasma. Al mismo tiempo, las proteínas intracelulares se descomponen en aminoácidos.

Cada tipo de célula posee un límite de proteínas que puede almacenar. Cuando la célula alcanza dicho límite, el exceso de aminoácidos circulantes se descompone hacia otros productos y se utiliza como fuente de energía o se transforma en grasas o glucógeno y se deposita.

Funciones de las proteínas plasmáticas (p. 867)

Las proteínas fundamentales del plasma son la *albúmina,* las *globulinas* y el *fibrinógeno.* Una función importante de la albúmina es dotar al plasma de la presión oncótica. Las globulinas son las responsables esenciales de la inmunidad frente a los microorganismos invasores. El fibrinógeno se polimeriza en largas y ramificadas hebras de fibrina durante la coagulación de la sangre, generando así coágulos de sangre que ayudan a reparar el sistema circulatorio.

Las proteínas del plasma se sintetizan en el hígado

Casi toda la albúmina y el fibrinógeno, y del 50 al 80% de las globulinas se forman en el hígado. Las demás globulinas (principalmente, las γ-globulinas de los anticuerpos) se sintetizan en el tejido linfático. La tasa de formación de las proteínas plasmáticas en el hígado puede llegar hasta 30 g al día. Esta rápida producción hepática de proteínas plasmáticas ayuda a prevenir la muerte en algunos estados, como las quemaduras graves, donde se pierden muchos litros de plasma por las zonas desnudas de la piel, o las enfermedades renales graves, en las que cada día llegan a perderse hasta 20 g de proteínas plasmáticas por la orina.

Cuando los tejidos se ven mermados de proteínas, las proteínas plasmáticas representan una fuente rápida de reemplazo. Las proteínas plasmáticas pueden ser absorbidas enteras por el hígado, descompuestas en aminoácidos, transportadas de nuevo a la sangre y utilizadas por el organismo para crear proteínas celulares. Así pues, las proteínas plasmáticas actúan como un medio de almacenamiento lábil y suponen una fuente rápida de aminoácidos.

Aminoácidos esenciales y no esenciales

De los 20 aminoácidos presentes en condiciones normales en las proteínas animales, las células pueden sintetizar 10; no pueden sintetizar los 10 restantes, o solo se producen en cantidades insuficientes para cubrir las necesidades del organismo. Estos últimos se denominan *aminoácidos esenciales,* puesto que deben aportarse con la dieta. La síntesis de los aminoácidos no esenciales depende de la formación del *α-cetoácido* precursor del aminoácido respectivo. El ácido pirúvico, que se forma en grandes cantidades durante la descomposición glucolítica de la glucosa, es el *α*-cetoácido precursor del aminoácido *alanina.*

Las proteínas sirven como fuente de energía

Una vez que se llenan los depósitos celulares de proteínas, los aminoácidos de los líquidos corporales se descomponen y se utilizan como fuente de energía o se almacenan fundamentalmente como grasa o glucógeno. Esta degradación ocurre casi exclusivamente en el hígado. El primer paso en la descomposición es la eliminación de los grupos amino a través de la *desaminación,* que genera el *α*-cetoácido específico; este puede ingresar en el ciclo del ácido cítrico. La cantidad de trifosfato de adenosina (ATP) formada a partir de cada gramo de proteína oxidado es ligeramente menor que a partir de 1 g de glucosa. El amoníaco liberado durante la desaminación desaparece de la sangre al transformarse casi enteramente en *urea* dentro del hígado. En ausencia del hígado o en caso de una hepatopatía grave, se acumula amoníaco en la sangre. El amoníaco es muy tóxico, principalmente para el cerebro, y puede conducir a un *coma hepático.*

Descomposición obligatoria de las proteínas

Cuando la dieta carece de proteínas, una cierta porción de las proteínas corporales continúa descomponiéndose en aminoácidos, que se desaminan y oxidan; este proceso se denomina *pérdida obligatoria de proteínas* y ocurre con 20 a 30 g de proteínas cada día. Para evitar una pérdida neta de proteínas, es necesario ingerir al menos de 20 a 30 g diarios de proteína, aunque esta cantidad

depende de varios factores, como la masa muscular, la actividad y la edad; para garantizar una aportación adecuada, normalmente se recomienda una cantidad mínima de proteínas con la alimentación de 60 a 75 g diarios.

Regulación hormonal del metabolismo proteico (p. 869)

La hormona del crecimiento estimula la síntesis de las proteínas celulares y el depósito de proteínas tisulares

La hormona del crecimiento, según se cree, potencia el transporte de los aminoácidos a través de la membrana celular y acelera los procesos de transcripción y traducción del ADN y del ARN para la síntesis de proteínas. Parte de estos efectos podría deberse a la acción de la hormona del crecimiento sobre el metabolismo de las grasas. La hormona del crecimiento incrementa la tasa de liberación de grasas a partir de los depósitos corporales, lo que reduce la oxidación de los aminoácidos y aumenta, en consecuencia, la cantidad de aminoácidos disponibles para la síntesis de proteínas.

La insulina acelera el transporte de los aminoácidos al interior de la célula

La carencia de insulina prácticamente anula la síntesis de proteína y aumenta la disponibilidad de glucosa para las células, con lo que disminuye, en la cuantía correspondiente, el uso de los aminoácidos como sustrato energético.

Los glucocorticoides aumentan la descomposición de casi todas las proteínas tisulares y aumentan la concentración plasmática de los aminoácidos

Los glucocorticoides aumentan la tasa de descomposición de las proteínas extrahepáticas y hacen que los líquidos corporales dispongan de más aminoácidos. El efecto de los glucocorticoides sobre el metabolismo de las proteínas reviste especial importancia en la cetogenia y la gluconeogenia.

La testosterona aumenta el depósito tisular de proteínas, en particular de los músculos

El mecanismo de esta acción no se conoce bien, pero difiere del de la hormona del crecimiento. Esta hace que los tejidos continúen creciendo casi indefinidamente, mientras que la testosterona determina un crecimiento de los músculos y otros tejidos con proteínas solo durante unos meses. Pasado este tiempo, aunque se siga administrando testosterona, el depósito de proteínas cesa.

Los estrógenos determinan un ligero depósito de proteínas

El efecto de los estrógenos es bastante insignificante en comparación con el de la testosterona.

La tiroxina incrementa el metabolismo de las células e influye de manera indirecta en el de las proteínas

Cuando no hay suficientes hidratos de carbono y grasas para el sustrato energético, la tiroxina descompone rápidamente las proteínas para su uso como energía. Si existen cantidades suficientes de hidratos de carbono y de grasas, el exceso de aminoácidos aumenta la tasa de síntesis de proteínas.

La deficiencia de tiroxina suprime considerablemente el crecimiento, al faltar la síntesis de proteínas. Se cree que la tiroxina posee un pequeño efecto directo específico sobre el metabolismo de las proteínas, pero un efecto general importante: el de incrementar las tasas de las reacciones anabólicas y catabólicas normales de las proteínas.

Capítulo 71: El hígado

El hígado cumple muchas funciones relacionadas entre sí, algunas de carácter fundamental:

- Filtra y almacena la sangre.
- Metaboliza los hidratos de carbono, las grasas, las proteínas, las hormonas y los xenobióticos.
- Forma y excreta la bilis.
- Almacena las vitaminas y el hierro.
- Forma los factores de la coagulación.

Sistemas vascular y linfático del hígado (p. 871)

El flujo sanguíneo del hígado es alto y sus resistencias vasculares son bajas

El caudal de sangre que llega desde la vena porta al hígado se aproxima a 1.050 ml/min. La arteria hepática proporciona al hígado 300 ml/min más, de modo que la perfusión sanguínea total del hígado se aproxima a 1.350 ml/min, es decir, un 27% del gasto cardíaco. En condiciones normales, la resistencia del hígado al flujo sanguíneo es baja, como revela la caída en solo 9 mmHg de la presión desde la vena porta (presión media de 9 mmHg) hasta la vena cava (presión media de 0 mmHg).

En ciertos estados patológicos, como la cirrosis (aparición de tejido fibroso en el hígado) o la formación de coágulos de sangre en la vena porta, se obstaculiza mucho el flujo de la sangre a través del hígado. El incremento de las resistencias vasculares del hígado hace que aumente la presión capilar en toda la circulación esplácnica y se produzcan pérdidas importantes de líquido en los capilares del tubo intestinal, ascitis y, a veces, la muerte.

El flujo linfático en el hígado es alto

Los poros del sinusoide hepático son más permeables que los capilares en otros tejidos y facilitan el paso de cantidades muy superiores de proteínas y líquidos hacia el espacio de Disse (los estrechos espacios tisulares entre los hepatocitos y las células endoteliales) y el sistema linfático que drena esos espacios. La concentración de proteínas en la linfa del hígado se aproxima a 6 g/dl (ligeramente menor que la concentración de proteínas en el plasma). Alrededor del 50% de la linfa corporal proviene, en condiciones normales, del hígado.

El aumento de la presión hepática (por cirrosis o insuficiencia cardíaca congestiva) determina un incremento en el flujo linfático del hígado. La elevación de la presión en la vena cava desde 0 mmHg hasta 15 mmHg puede aumentar hasta 20 veces el flujo linfático del hígado. En algunos estados patológicos, como la cirrosis, la cantidad excesiva de linfa formada comienza a trasudar directamente por la cara externa del hígado hacia la cavidad abdominal, ocasionando *ascitis*.

Funciones metabólicas del hígado (p. 873)

En conjunto, los hepatocitos constituyen una gran reserva de reactivos químicos que comparte sustratos y energía de múltiples sistemas metabólicos. El hígado procesa y sintetiza numerosas sustancias que son transportadas hacia y desde otros lugares.

Metabolismo de los hidratos de carbono

El hígado cumple estas funciones en el metabolismo glucídico:

- Almacena grandes cantidades de glucógeno.
- Transforma la galactosa y la fructosa en glucosa.
- Actúa como lugar principal de la gluconeogenia.
- Produce los productos intermedios del metabolismo de los hidratos de carbono.

Una de las funciones fundamentales del hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono consiste en mantener normal la concentración sanguínea de glucosa. El hígado elimina el exceso de glucosa de la sangre y la deposita en forma de glucógeno. En cuanto la glucosa sanguínea empieza a caer, el hígado puede transformar de nuevo el glucógeno en glucosa a través de la *función amortiguadora de la glucosa.* Cuando la concentración sanguínea de glucosa desciende por debajo de la normalidad, el hígado empieza a transformar los aminoácidos y el glicerol en glucosa por medio de la gluconeogenia, al objeto de preservar la glucemia.

Metabolismo de las grasas

A pesar de que casi todas las células del organismo metabolizan las grasas, ciertos aspectos del metabolismo de las grasas se dan principalmente en el hígado:

- *La β-oxidación de las grasas hacia acetil coenzima A (acetil-CoA) ocurre de forma rápida en el hígado.* El exceso de acetil-CoA generada se transforma en ácido acetoacético, una molécula muy soluble que puede transportarse hacia otros tejidos, donde se reconvierte en acetil-CoA y se usa como fuente de energía.
- *El hígado sintetiza grandes cantidades de colesterol, fosfolípidos y casi todas las lipoproteínas.* Aproximadamente un 80% del colesterol sintetizado en el hígado se transforma en sales biliares y el resto es transportado por las lipoproteínas hacia los tejidos corporales. Los fosfolípidos también son transportados en la sangre por lipoproteínas. Las distintas células del cuerpo usan el colesterol y los fosfolípidos para formar las membranas y las estructuras intracelulares.
- *Casi toda la síntesis de la grasa a partir de los hidratos de carbono y de las proteínas tiene lugar en el hígado.* Las grasas sintetizadas son transportadas por las lipoproteínas hasta el tejido adiposo, donde se almacenan.

Metabolismo de las proteínas

El organismo no puede prescindir de los servicios de metabolismo hepático de las proteínas durante más de unos días sin que sobrevenga la muerte. Las funciones cardinales del hígado en el metabolismo de las proteínas son las siguientes:

- *Desaminación de los aminoácidos,* necesaria para que puedan utilizarse como sustrato energético o transformarse en hidratos de carbono o en grasas. En el hígado ocurre casi toda la desaminación de los aminoácidos.
- *Formación de urea,* que elimina el amoníaco de los líquidos corporales. Durante la desaminación se forman grandes cantidades de amoníaco, también producido por las bacterias intestinales. Si el hígado no cumpliera esta función, la concentración plasmática de amoníaco se elevaría enseguida.

- *Formación de las proteínas plasmáticas.* Casi todas las proteínas plasmáticas se sintetizan en el hígado (con excepción de las γ-globulinas, que se forman en los tejidos linfáticos).
- *Interconversión de los diversos aminoácidos y síntesis de compuestos metabólicos a partir de ellos.* Una de las funciones más importantes del hígado es sintetizar los aminoácidos no esenciales y convertir los aminoácidos en otros compuestos de interés metabólico.

Otras funciones metabólicas del hígado (p. 874)

El hígado almacena vitaminas y hierro

El hígado tiende a depositar vitaminas y hierro. Almacena vitamina D en cantidades suficientes para evitar la carencia de esta vitamina durante cerca de 4 meses, vitamina A en cantidades suficientes para evitar una carencia de esta vitamina durante cerca de 10 meses, y vitamina B_{12} como para evitar su carencia a lo largo de 1 año.

Cuando los líquidos corporales contienen cantidades extraordinarias de hierro, se unen a la proteína *apoferritina* para formar *ferritina,* que se almacena en los hepatocitos.

El hígado sintetiza los factores de la coagulación

El hígado sintetiza las sustancias siguientes, necesarias para la coagulación: *fibrinógeno, protrombina, globulina aceleradora* y *factor VII.* Así pues, la disfunción hepática puede ocasionar alteraciones en la coagulación de la sangre.

El hígado metaboliza las hormonas y los xenobióticos

El hígado es conocido por su capacidad para desintoxicar y excretar muchos fármacos y hormonas, del tipo de estrógenos, cortisol y aldosterona. El daño hepático origina una acumulación de fármacos y hormonas en el organismo.

Medición de la bilirrubina en la bilis como herramienta clínico-diagnóstica (p. 874)

La bilirrubina es un producto terminal del metabolismo de la hemoglobina que se excreta por la bilis (fig. 71-1). Cuando se metaboliza el hemo de la hemoglobina, se forma una sustancia denominada *biliverdina,* que se reduce enseguida hacia *bilirrubina;* esta se une de inmediato a la albúmina plasmática. Esta combinación de albúmina plasmática y bilirrubina se conoce como *bilirrubina libre.*

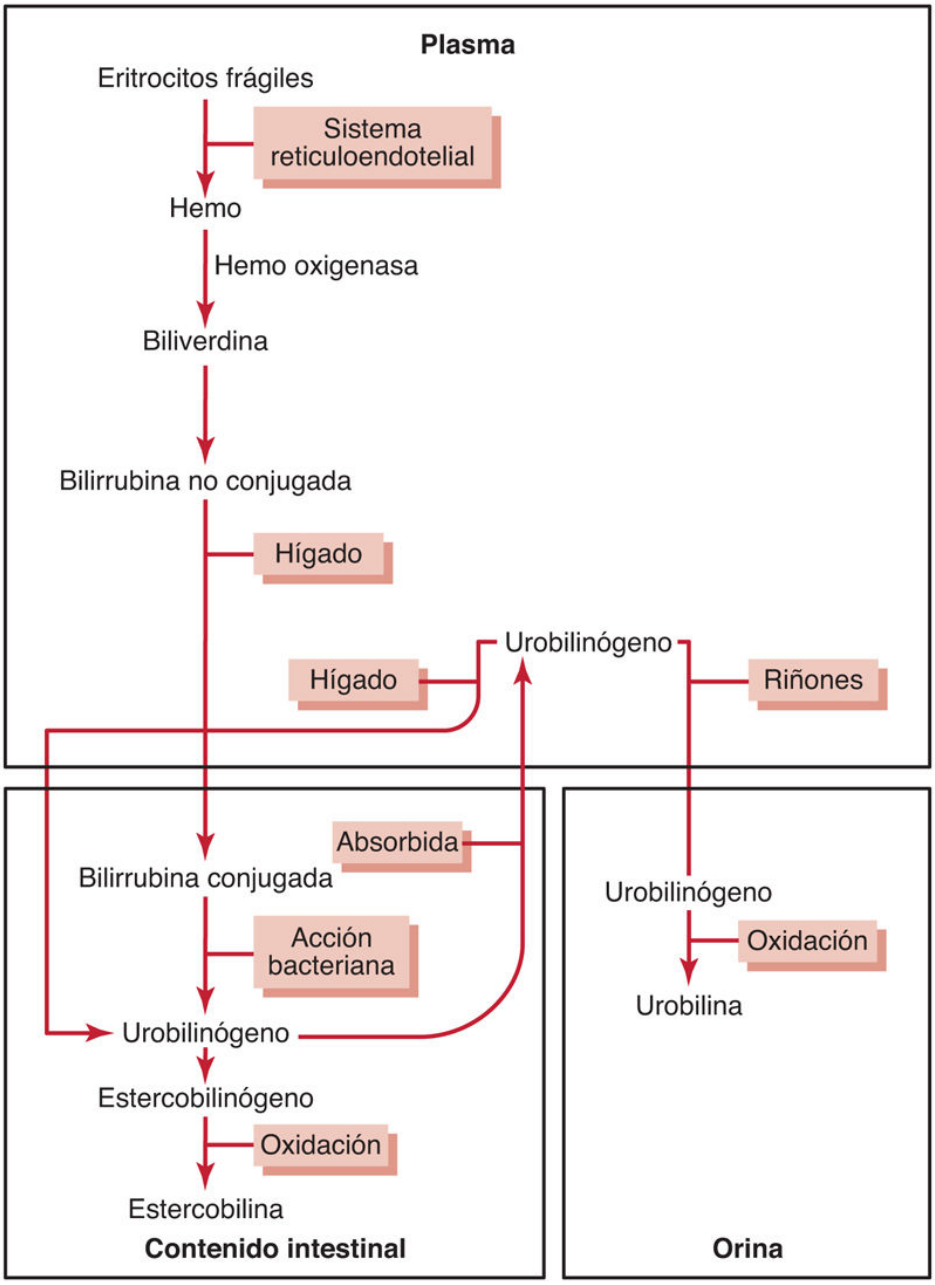


FIGURA 71-1 Formación y eliminación de la bilirrubina.

La bilirrubina libre es absorbida por los hepatocitos, donde se desprende de la albúmina plasmática y se conjuga con uno de los glucurónidos para formar *glucurónido de bilirrubina,* o con el sulfato para formar *sulfato de bilirrubina.* La bilis excreta las formas conjugadas de la bilirrubina hacia el intestino, donde se transforman en *urobilinógeno* mediante la acción bacteriana. El urobilinógeno es muy soluble y la mucosa intestinal lo reabsorbe en parte hacia la

sangre. Aproximadamente el 5% del urobilinógeno absorbido de esta manera se excreta a través de los riñones en la orina; el resto vuelve a eliminarse por el hígado.

La ictericia representa un exceso de bilirrubina libre o conjugada en el líquido extracelular

La ictericia puede obedecer a: 1) un aumento de la destrucción de los eritrocitos (es decir, ictericia hemolítica), o 2) una obstrucción de los conductos biliares o daño de los hepatocitos, de manera que no puede excretarse bilirrubina al tubo digestivo (es decir, ictericia obstructiva).

En la *ictericia hemolítica* no se altera la función excretora del hígado, pero los eritrocitos se hemolizan a tal velocidad que los hepatocitos no logran excretar la bilirrubina con la misma rapidez con la que se forma. Así, la concentración plasmática de bilirrubina libre se eleva muy por encima de lo normal. En la *ictericia obstructiva* los conductos biliares quedan obstruidos por cálculos o por cáncer, o se dañan los hepatocitos, como sucede en la hepatitis. Las velocidades de formación de la bilirrubina y de su conjugación en el hígado son prácticamente normales, pero la bilirrubina conjugada no pasa al intestino. En la ictericia obstructiva, la concentración sanguínea de bilirrubina conjugada se eleva y casi toda la bilirrubina plasmática se encuentra conjugada y no libre.

Capítulo 72: Equilibrio energético; regulación prandial; obesidad y ayuno; vitaminas y minerales

En condiciones estacionarias existe un equilibrio entre las entradas y salidas energéticas (p. 877)

Las proteínas, los hidratos de carbono y las grasas en la dieta aportan energía para las diversas funciones del organismo y para su almacenamiento y uso posterior. La estabilidad en la composición corporal durante períodos largos hace que el aporte de energía deba equilibrarse con su consumo. Cuando una persona se sobrealimenta y el aporte energético excede de forma persistente el consumo, casi todo el exceso de energía se almacena en forma de grasa y aumenta el peso corporal; por el contrario, cuando la ingesta de energía es insuficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo se produce una pérdida de masa corporal e inanición.

La energía se proporciona en forma de hidratos de carbono, grasas y proteínas

La energía aproximada que libera cada gramo de hidratos de carbono, cuando se oxida hasta dióxido de carbono y agua, es de 4,1 calorías. La energía que libera 1 g de grasa es de 9,3 calorías, y la que libera 1 g de proteínas, de 4,35 calorías.

Aunque existe una variación considerable entre personas, la dieta normal de un norteamericano aporta el 15% de la energía a partir de las proteínas, el 40% a partir de la grasa y el 45% a partir de los hidratos de carbono. Casi toda la energía de las dietas no occidentales la aportan los hidratos de carbono, pues las proteínas y las grasas solo proporcionan de un 15 a un 20% de la totalidad.

Los requisitos diarios medios de proteínas oscilan entre 30 y 50 g

El organismo descompone de 20 a 30 g de proteínas al día para fabricar otros compuestos, por lo que todas las células están

obligadas a formar nuevas proteínas en sustitución de las que se destruyen. *Una persona normal puede mantener los depósitos de proteínas dentro de la normalidad si consume entre 30 y 50 g de proteínas al día,* si bien se suele recomendar una ingestión media diaria de 65 a 70 g.

Algunas proteínas disponen de cantidades insuficientes de ciertos *aminoácidos esenciales* y no reemplazan las proteínas descompuestas. Las *proteínas* que carecen de aminoácidos esenciales se denominan *parciales.* Así, la proteína del maíz carece del aminoácido *triptófano.* Si la única fuente de proteínas de una persona es el maíz, aparece un síndrome de deficiencia proteica llamado *kwashiorkor,* que se manifiesta con falta de crecimiento, retraso mental y concentraciones plasmáticas reducidas de proteínas que, a su vez, originan un importante edema. Las legumbres en la dieta, por ejemplo las alubias, aportan una fuente relativamente rica de triptófano y lisina, aunque contienen cantidades inadecuadas de metionina, otro aminoácido esencial. Por tanto, las proteínas del maíz y las legumbres se complementan entre sí y conjuntamente proporcionan todos los aminoácidos esenciales en la dieta.

Métodos para determinar el consumo de nutrientes por el organismo (p. 878)

El cociente respiratorio (CR) es la relación entre la producción de dióxido de carbono y la utilización de oxígeno

Cuando los hidratos de carbono se metabolizan con oxígeno, se forma una molécula de dióxido de carbono por cada molécula de oxígeno consumida y el CR de los hidratos de carbono es, por tanto, de 1,0. Cuando se metabolizan las grasas con oxígeno, se forman 7 moléculas de dióxido de carbono por cada 10 moléculas de oxígeno consumidas, por lo que el CR para el metabolismo de las grasas es de 0,70. El CR de las proteínas representa 0,80.

El CR es un índice de la utilización relativa de los distintos alimentos por parte del organismo. Una persona que metabolice principalmente grasas tendría un CR cercano a 0,70, y otra que metabolice fundamentalmente hidratos de carbono, un CR cercano a 1,0.

La excreción de nitrógeno puede utilizarse para valorar el metabolismo de las proteínas

Una proteína normal contiene un 16% de nitrógeno. Durante el metabolismo de las proteínas, cerca del 90% de este nitrógeno se excreta en la orina en forma de *urea* y de *creatinina.* El 10% restante se elimina con las heces. La cantidad de proteínas descompuestas (en gramos) se puede estimar midiendo la cantidad de nitrógeno en la orina, añadiendo un 10% por la excreción fecal, y multiplicando por 6,25 (100/16). Así pues, la excreción diaria de 8 g de nitrógeno en la orina significa que se han descompuesto unos 55 g de proteínas.

Si el aporte diario de proteínas es inferior a su descomposición diaria, se dice que el *balance nitrogenado* de esa persona es *negativo,* es decir, que sus depósitos de proteínas están disminuyendo.

Regulación de la ingestión de alimentos y la conservación de energía (p. 879)

Solo un 27% de la energía que se ingiere en condiciones normales alcanza los sistemas funcionales de las células. Gran parte de ella acaba transformándose en calor generado por el metabolismo de las proteínas, la actividad muscular y las actividades de los distintos órganos y tejidos corporales. Cuando el aporte de energía excede las cantidades necesarias para llevar a cabo las funciones corporales, se deposita fundamentalmente como grasas. El déficit en el aporte energético hace que la energía almacenada se consuma hasta igualar el aporte o hasta que se produzca la muerte. El mantenimiento de un aporte adecuado de energía es tan importante que existen varios sistemas de control a corto y largo plazo que regulan la ingestión de alimentos y el consumo de energía y su depósito.

Los centros nerviosos regulan la ingestión de alimentos (p. 879)

- El *hambre* es el deseo intrínseco de comer y se asocia a varios efectos fisiológicos, como contracciones rítmicas del estómago e inquietud que lleva a la persona a buscar alimento.
- El *apetito* es el deseo de un tipo concreto de alimento y ayuda a la persona a seleccionar la calidad del alimento.
- La *saciedad* se opone al hambre y proporciona una sensación de plenitud después de la ingesta de alimento.

El hipotálamo aloja los centros del hambre y de la saciedad

La estimulación de los *núcleos laterales del hipotálamo* induce comportamientos alimentarios; esta zona se conoce como *centro de la alimentación.* Los *núcleos ventromediales del hipotálamo* actúan como un importante *centro de la saciedad;* las lesiones de estos núcleos producen una alimentación voraz y continuada hasta que el animal presenta una obesidad extrema. Hay otras regiones del encéfalo, en particular los núcleos paraventricular, dorsomedial y arqueado del hipotálamo, que regulan de manera importante la ingestión de alimentos, y existe una considerable interacción entre las neuronas del hipotálamo.

El hipotálamo recibe señales nerviosas del tubo digestivo que proporcionan información sobre el llenado del estómago, señales químicas de los nutrientes de la sangre (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos) que indican saciedad, señales de las hormonas gastrointestinales, señales de las hormonas liberadas por el tejido adiposo y señales de la corteza cerebral (vista, olfato, gusto) que modifican el comportamiento alimentario (fig. 72-1).

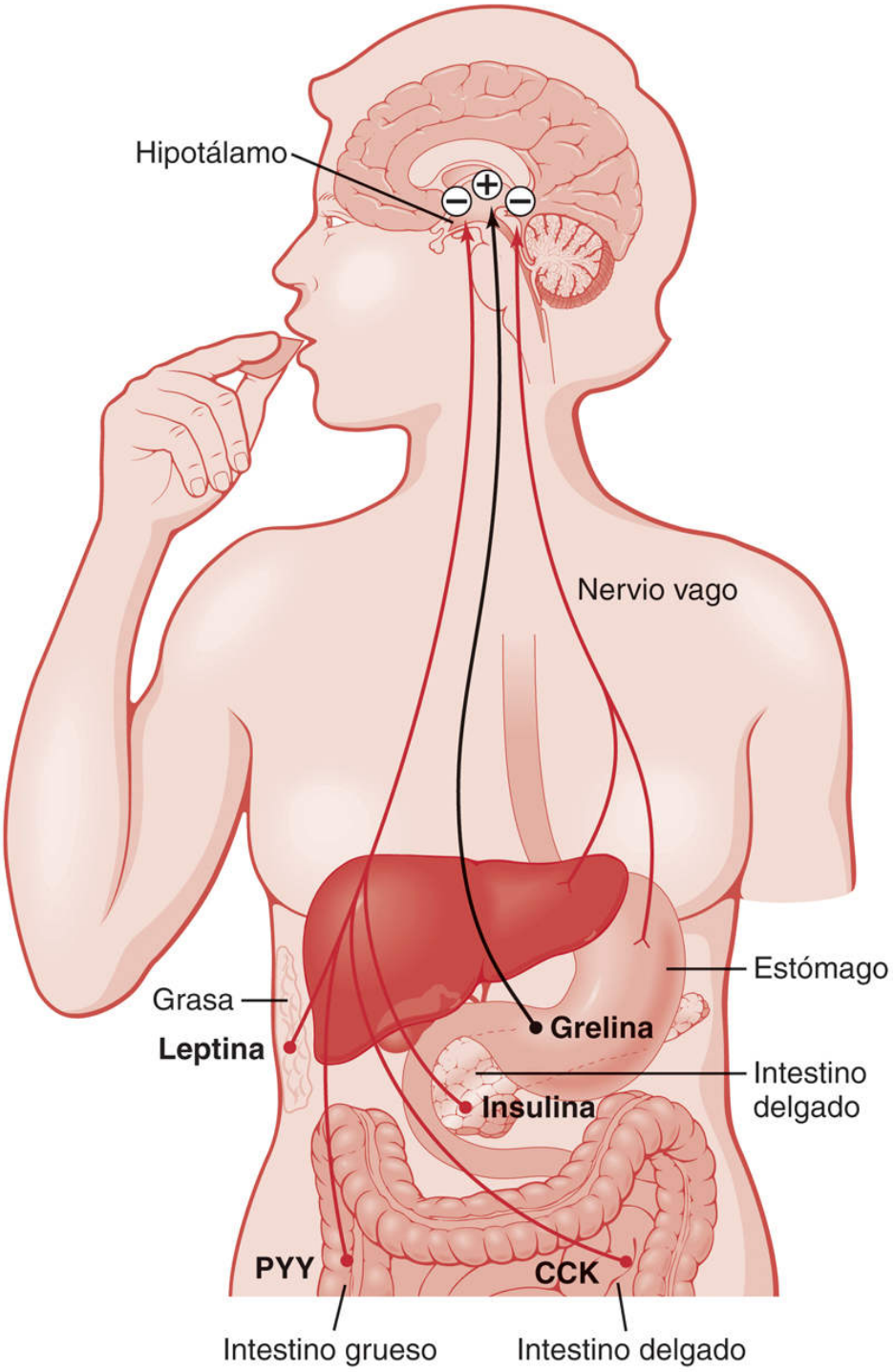


FIGURA 72-1 Mecanismos de retroalimentación para el control de la ingesta de alimentos. Los receptores de estiramiento gástrico activan las vías sensitivas aferentes del nervio vago e inhiben la ingestión de alimentos. El péptido YY (PYY), la colecistocinina (CCK) y la insulina son hormonas gastrointestinales liberadas por la ingestión de alimentos que suprimen la alimentación. La grelina se libera desde el estómago, principalmente durante el ayuno, y

estimula el apetito. La leptina, una hormona producida en cantidades crecientes por células adiposas a medida que aumentan de tamaño, inhibe la ingestión de alimentos.

Las neuronas y los neurotransmisores del hipotálamo pueden estimular o inhibir la alimentación

Existen dos tipos diferentes de neuronas en los núcleos arqueados del hipotálamo, de particular importancia en la regulación del apetito y del consumo energético: 1) las *neuronas de proopiomelanocortina (POMC),* que producen la hormona estimulante de los melanocitos α (α-MSH), junto con el transcrito relacionado con la cocaína y las anfetaminas, y 2) las *neuronas que producen el neuropéptido Y (NPY)* y la *proteína relacionada con agutí (AGRP)*. La activación de las neuronas POMC disminuye la ingestión de alimentos y aumenta el consumo de energía, mientras que la activación de las neuronas NPY/AGRP aumenta la ingestión de alimentos y reduce el consumo energético. Estas neuronas son las dianas principales de diversas hormonas que regulan el apetito, entre ellas la *leptina,* la *insulina,* la *colecistocinina (CCK)* y la *grelina* (tabla 72-1).

Tabla 72-1 Neurotransmisores y hormonas que regulan la alimentación e influyen en los centros de saciedad del hipotálamo

Disminuye la alimentación (anorexígeno)	Estimula la alimentación (orexígeno)
Hormona estimulante α de los melanocitos	Neuropéptido Y
Leptina	Proteína relacionada con agutí
Serotonina	Hormona concentradora de melanina
Noradrenalina	Orexinas A y B
Hormona liberadora de corticotropina	Endorfinas
Insulina	Galanina
Colecistocinina	Aminoácidos (glutamato y ácido γ-aminobutírico)
Péptido parecido al glucagón	Cortisol
Transcrito regulado por la cocaína y anfetamina	Grelina
Péptido YY	Endocannabinoides

Las neuronas POMC hipotalámicas desempeñan una misión fundamental en la regulación de los depósitos energéticos del organismo; la señalización defectuosa por la vía de la melanocortina se asocia a obesidad extrema. De hecho, las mutaciones del *receptor de melanocortina 4 (MCR-4),* un receptor clave de α-MSH, representan la causa monogénica más común de obesidad humana. Según algunos estudios, las mutaciones de MCR-4 podrían representar hasta el 5-6% de la obesidad grave de inicio temprano en la infancia.

El NPY, liberado por las neuronas de los núcleos arqueados cuando disminuyen las reservas energéticas del organismo, estimula el apetito. Cuando los depósitos de energía son bajos, se reduce la frecuencia de disparo de las neuronas POMC, disminuyendo así la actividad en MCR-4 y estimulando más aún el apetito.

Los centros neurales controlan el proceso mecánico de la alimentación

Otros aspectos importantes de la alimentación son los actos mecánicos propiamente dichos, como la masticación, la deglución y la salivación, que están controlados por centros del tronco encefálico. La función de los centros superiores en la alimentación es regular la cantidad ingerida de alimentos y estimular la actividad de los centros inferiores de la mecánica alimentaria.

Se cree que la *corteza prefrontal* y el *núcleo amigdalino* también contribuyen de modo importante a la regulación del apetito. La actividad de estos centros está íntimamente asociada a la del hipotálamo. La destrucción bilateral del núcleo amigdalino genera una «ceguera psíquica» para la elección de alimentos y una incapacidad para controlar el tipo o la calidad de los alimentos ingeridos.

Factores reguladores de la cantidad de alimentos consumida (p. 882)

La regulación de la cantidad ingerida de alimento implica *regulación inmediata,* que previene la alimentación excesiva con cada ingesta, y *regulación tardía,* que mantiene las reservas energéticas adecuadas del organismo.

Las señales de retroalimentación del tubo digestivo contribuyen a la regulación inmediata de la ingesta de alimento

La distensión del estómago y del duodeno crea señales inhibidoras que se transmiten al centro del hambre a través de los nervios *vagos,* disminuyendo las ganas de comer. La hormona gastrointestinal CCK, liberada en respuesta a la entrada de grasas en el duodeno, activa receptores de los nervios sensitivos locales del duodeno y envía mensajes al encéfalo, a través del nervio vago, que contribuyen a la saciedad y al cese de la alimentación. El efecto de la CCK es

breve y actúa principalmente para evitar la sobrealimentación durante cada comida, pero no interviene decisivamente en la frecuencia de las tomas ni en la energía total consumida.

La glucosa, los lípidos y los aminoácidos en la sangre y las hormonas liberadas por el tejido adiposo contribuyen a la regulación intermedia y tardía de la ingesta de alimentos

El aumento o la disminución de la concentración sanguínea de nutrientes determina el correspondiente descenso o incremento en la ingestión de alimentos. Los conocimientos acerca de la regulación a largo plazo de la ingesta son imprecisos, aunque, de manera general, si las reservas energéticas del organismo descienden por debajo de la normalidad, se activan los centros de alimentación. Si las reservas energéticas (en particular, las de grasas) son suficientes, se activan los centros de saciedad y la persona deja de sentir deseos de comer.

De acuerdo con los estudios experimentales, el hipotálamo detecta la energía almacenada, en parte, a través de las acciones de la *leptina*, una hormona peptídica liberada por los adipocitos. Si aumenta la cantidad de tejido adiposo (indica un exceso de almacenamiento energético), los adipocitos producen más leptina, que se libera a la sangre y actúa sobre varios lugares del hipotálamo. En particular, la leptina activa las neuronas POMC e inhibe las neuronas NPY de los núcleos arqueados; estas dos acciones reducen la ingestión de alimentos. Los ratones, las ratas y los seres humanos que presentan mutaciones, por las cuales sus adipocitos no producen leptina o mutaciones que dan lugar a receptores defectuosos de la leptina en el hipotálamo, sufren una hiperfagia intensa y obesidad mórbida. Sin embargo, las mutaciones del gen de la leptina ocurren rara vez, y casi todas las personas obesas presentan altos niveles de leptina. Por eso, se ha propuesto que la incapacidad de estos altos valores de leptina para suprimir el apetito de las personas obesas estaría relacionada, al menos en parte, con una «resistencia» del hipotálamo a las acciones anorexígenas de la leptina.

Obesidad (p. 884)

La obesidad se puede definir como un exceso de grasa corporal. El índice de masa corporal (IMC), que se calcula según la fórmula: IMC = peso (kg)/talla (m^2), es un marcador indicativo del contenido de grasa corporal. En clínica, se dice que una persona con un IMC de 25,0 a 29,9 kg/m^2 presenta sobrepeso, y otra con un IMC mayor de 30 kg/m^2, obesidad. Sin embargo, el IMC no constituye un estimador directo de la adiposidad ni toma en cuenta el hecho de que algunas personas tengan un IMC alto debido a una importante masa muscular.

La obesidad se debe a que el aporte energético excede el consumo

El aporte excesivo de calorías aumenta los depósitos de grasa y, en consecuencia, el peso corporal. Cuando una persona se torna obesa y estabiliza su peso, el aporte de energía iguala de nuevo el consumo. Para que una persona adelgace, la energía que entra debe ser *inferior* a la que se consume.

Las causas de la obesidad son complejas y mal conocidas. Pese a que los genes desempeñen una misión fundamental en la regulación de la ingesta o del metabolismo energético, la escasa actividad física motivada por una vida sedentaria y otros factores ambientales tienen un papel predominante en muchos casos de obesidad, como refleja el incremento rápido en la prevalencia de la obesidad durante las últimas décadas. Aun así, los niños de padres obesos pueden presentar un riesgo más elevado de obesidad y trastornos asociados a través de mecanismos *epigenéticos* que alteran la expresión génica en ausencia de un cambio en la secuencia de ADN.

Inanición, anorexia, caquexia y ayuno (p. 887)

La *inanición* es lo contrario de la obesidad y se caracteriza por un adelgazamiento extremo. Puede obedecer a la falta de alimentos o a estados fisiopatológicos que reducen notablemente las ganas de comer, por ejemplo trastornos psíquicos, alteraciones hipotalámicas o factores liberados por los tejidos periféricos. En personas con enfermedades graves, como el cáncer, la pérdida del apetito se acompaña también de un mayor consumo energético, lo que determina un importante adelgazamiento.

La *anorexia* es la disminución de la ingesta, motivada, principalmente, por un apetito disminuido. Se observa en enfermedades como el cáncer, en las que otros problemas frecuentes, del tipo de dolor y náuseas, hacen que la persona ingiera menos alimentos. La *anorexia nerviosa* es un trastorno de la conducta alimentaria, caracterizado por la pérdida del deseo de alimentarse y la experimentación de náuseas; el resultado es una inanición grave.

La *caquexia* es un trastorno metabólico en el que aumentan el consumo de energía y la pérdida de apetito, lo que conduce a un adelgazamiento mayor del que ocurriría solo con la reducción de la ingesta. La caquexia es una característica de muchos tipos de cáncer y del «síndrome de emaciación» de los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o con enfermedades inflamatorias crónicas.

Se cree que los factores neurales centrales y periféricos contribuyen a la caquexia inducida por el cáncer. Así, las citocinas inflamatorias, como el *factor de necrosis tumoral* α, que son liberadas por los tejidos cancerosos causan anorexia y caquexia, en parte por la activación de las neuronas POMC del hipotálamo.

El *ayuno* sucede cuando la ingestión de alimentos necesaria para satisfacer la demanda metabólica del organismo se reduce de manera crónica. Durante el ayuno, las reservas de hidratos de

carbono (glucógeno) disminuyen en un plazo de 12 a 24 h. Las grasas, que representan la fuente principal de energía durante el ayuno, se agotan con una velocidad constante. Las proteínas se utilizan al principio de forma rápida, pues se transforman en glucosa a través de la gluconeogenia. Conforme prosigue el ayuno y se agotan los depósitos disponibles de proteínas, la gluconeogenia disminuye hasta un 25% de la tasa previa y se reduce mucho la tasa de descenso de las proteínas.

Una vez agotados casi todos los depósitos de grasas, empiezan a utilizarse las proteínas, pues constituyen la única fuente energética remanente. Las proteínas son esenciales para el sostenimiento de la función celular, de ahí que, cuando las reservas de proteínas del organismo se reducen hasta el 50% de su valor normal, pueda producirse la muerte.

Vitaminas (p. 888)

Las vitaminas son compuestos orgánicos precisados en pequeñas cantidades para el metabolismo normal. Las células corporales no las pueden sintetizar, sino que deben suministrarse con la alimentación. Las carencias vitamínicas producen déficits metabólicos específicos.

La vitamina A está presente en los tejidos animales como retinol

La vitamina A no se encuentra en los alimentos de origen vegetal, pero muchos vegetales tienen abundantes provitaminas necesarias para formar la vitamina A. El hígado puede convertir estas provitaminas en vitamina A. La vitamina A es necesaria para el crecimiento normal de la mayor parte de las células del organismo y, en especial, para el crecimiento y la proliferación normales de diferentes tipos de células epiteliales. La carencia de vitamina A produce: 1) ceguera nocturna; 2) descamación de la piel y acné; 3) ausencia de crecimiento del esqueleto de los animales jóvenes, y 4) incapacidad para la reproducción.

La tiamina (vitamina B_1) es necesaria para el metabolismo de los hidratos de carbono y muchos aminoácidos

La tiamina actúa sobre los sistemas metabólicos del organismo como cocarboxilasa, en colaboración con una proteína descarboxilasa, propiciando la descarboxilación del ácido pirúvico y de otros α-cetoácidos. La carencia de tiamina *(beriberi)* reduce la utilización del piruvato y de algunos aminoácidos por los tejidos, y puede causar lesiones en los sistemas nerviosos central y periférico, así como trastornos importantes del aparato cardiovascular y el tubo digestivo.

La niacina (ácido nicotínico) actúa en el organismo como aceptor de hidrógeno

La niacina, en forma de *dinucleótido de nicotinamida y adenina* o de *fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina,* actúa como coenzima en las cascadas metabólicas. Cuando se produce una carencia de niacina, no se puede mantener la velocidad normal de deshidrogenación y el aporte oxidativo de la energía de los alimentos a los elementos funcionales de la célula no sucede con el ritmo habitual. La carencia de niacina *(pelagra)* produce lesiones del sistema nervioso central, irritación e inflamación de las mucosas, debilidad muscular, descenso de la secreción glandular y hemorragia digestiva.

La riboflavina (vitamina B_2) actúa como transportador de hidrógeno

La riboflavina se combina con el ácido fosfórico para dar el *dinucleótido de flavina y adenina,* que actúa como transportador de hidrógeno de los principales sistemas oxidativos del organismo. Las carencias de riboflavina poseen muchos efectos parecidos a la carencia alimentaria de niacina. Estas alteraciones se deben a una disminución generalizada de los procesos oxidativos celulares.

La vitamina B_{12} actúa como coenzima aceptora de hidrógeno

Posiblemente, la función más importante de la vitamina B_{12} sea su actuación como coenzima, reduciendo los ribonucleótidos hacia desoxirribonucleótidos, que se precisan para la replicación de los genes. La vitamina B_{12} se requiere para la formación, crecimiento y maduración de los eritrocitos. La carencia de vitamina B_{12} retrasa el crecimiento y produce *anemia perniciosa,* un tipo de anemia secundaria a la falta de maduración de los eritrocitos.

La carencia de vitamina B_{12} normalmente no se debe a la ausencia de esta sustancia en los alimentos sino, más bien, a la carencia de

factor intrínseco. El factor intrínseco es segregado normalmente por las células parietales de las glándulas gástricas y resulta esencial para que la vitamina B_{12} se absorba en la mucosa ileal.

El ácido fólico (ácido pteroilglutámico) promueve el crecimiento y la maduración de los eritrocitos

El ácido fólico es utilizado para la síntesis de purinas y timina, que son necesarias en la formación de ADN. Por tanto, el ácido fólico, al igual que la vitamina B_{12}, se necesita para la replicación de los genes celulares. Si existe carencia de ácido fólico en la alimentación, el animal no se desarrolla suficientemente. Otro efecto importante de la carencia de ácido fólico es la aparición de *anemia macrocítica,* una anemia casi idéntica a la perniciosa.

La piridoxina (vitamina B_6) es una coenzima de muchas reacciones químicas relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas

La misión más importante de la piridoxina es actuar como coenzima en el proceso de transaminación para la síntesis de los aminoácidos. La carencia de piridoxina produce dermatitis, reduce la velocidad de crecimiento y fomenta la aparición de hígado graso, anemia y deterioro mental.

El ácido pantoténico se incorpora al organismo como coenzima A

La carencia de ácido pantoténico reduce el metabolismo de los hidratos de carbono y de las grasas.

El ácido ascórbico (vitamina C) resulta esencial para la formación de colágeno

El ácido ascórbico activa la enzima *prolil hidroxilasa,* que fomenta el paso de hidroxilación para la formación de *hidroxiprolina,* un componente integral del colágeno. Sin ácido ascórbico, las fibras de

colágeno se tornan defectuosas y débiles. Esta vitamina es imprescindible para el crecimiento y fortalecimiento de las fibras de colágeno en el tejido subcutáneo, los cartílagos, los huesos y los dientes. La carencia de ácido ascórbico *(escorbuto)* hace que no se cicatricen las heridas, inhibe el crecimiento óseo y fomenta la aparición de hemorragias petequiales por todo el cuerpo.

La vitamina D aumenta la absorción de calcio en el tubo digestivo y ayuda a regular los depósitos óseos de calcio

La vitamina D fomenta el transporte activo de calcio por el epitelio del íleon. La carencia de vitamina D *(raquitismo)* produce alteraciones en el metabolismo del calcio, que pueden influir en la fuerza y crecimiento de los huesos, tal como se indica en el capítulo 80.

La vitamina E impide la oxidación de las grasas insaturadas

Si no hay vitamina E, disminuye la cantidad de grasa no saturada en las células, lo que altera la estructura y la función de las mitocondrias, lisosomas y membranas celulares.

La vitamina K se necesita para la síntesis de los factores de la coagulación

La síntesis de *protrombina*, *factor VII*, *factor IX* y *factor X* en el hígado requiere vitamina K, cuya deficiencia retrasa la coagulación de la sangre. La vitamina K es sintetizada normalmente por las bacterias del colon y absorbida en el epitelio del colon.

Metabolismo mineral (p. 891)

Las funciones de los minerales, como sodio, potasio y cloruro, se describen en otros lugares del libro. En este capítulo se exponen tan solo algunos minerales, como magnesio, calcio, fosfato y hierro.

- El *magnesio* se precisa como catalizador de muchas reacciones enzimáticas intracelulares, principalmente asociadas al metabolismo de los hidratos de carbono.
- El *calcio* está presente en el organismo, principalmente como fosfato de calcio en los huesos.
- El *fosfato* es el principal anión de los líquidos extracelulares. Los *fosfatos* se unen de manera reversible a muchos de los sistemas coenzimáticos necesarios para el funcionamiento de los procesos metabólicos.
- El *hierro* actúa en el organismo como transportador de oxígeno y aceptor de electrones; resulta imprescindible para el transporte de oxígeno a los tejidos y el funcionamiento de los sistemas oxidativos celulares.

Oligoelementos

El *yodo*, el *cinc* y el *flúor* están presentes en el organismo en cantidades tan pequeñas que se denominan *oligoelementos.* El yodo es importante para la formación y la función de las hormonas tiroideas. El cinc es un componente esencial de la *anhidrasa carbónica,* la enzima responsable de la combinación rápida entre el dióxido de carbono y el agua en la sangre, la mucosa gastrointestinal y los túbulos renales. Además, el cinc es un componente de la *deshidrogenasa láctica,* esencial para las interconversiones entre el ácido pirúvico y el ácido láctico. El flúor no parece necesario para el metabolismo, pero ayuda a prevenir la caries.

Capítulo 73: Energética y metabolismo

El trifosfato de adenosina actúa como fuente de energía para la mayoría de las funciones celulares

El trifosfato de adenosina (ATP), formado como consecuencia de la combustión de hidratos de carbono, ácidos grasos y proteínas, suele denominarse «moneda energética» del metabolismo. Proporciona la energía para la síntesis de los componentes celulares, la contracción muscular, el transporte activo a través de las membranas, la secreción glandular y la conducción nerviosa. La energía en cada uno de los dos enlaces fosfato de alta energía de ATP (de hasta 12.000 calorías/mol en condiciones fisiológicas), cuando se libera en la descomposición de ATP, es suficiente para que tenga lugar casi cualquier etapa de todas las reacciones químicas en el organismo si se logra una transferencia energética adecuada.

La fosfocreatina actúa como un depósito de almacenamiento de energía y como «amortiguador del ATP»

La fosfocreatina, otra sustancia que contiene enlaces de fosfato ricos en energía, se encuentra en la célula en cantidades varias veces superiores a las del ATP. La fosfocreatina no actúa de la misma manera que el ATP, acoplándose directamente para la transferencia de la energía entre los alimentos y los sistemas fisiológicos celulares. Sin embargo, puede transferir la energía de forma indistinta con el ATP. La fosfocreatina se sintetiza cuando se dispone de un exceso de ATP; se crea entonces una reserva energética en forma de fosfocreatina. Cuando aumenta la utilización de ATP, la energía de la fosfocreatina se vuelve a transferir enseguida al ATP. Este efecto

mantiene la concentración de ATP casi constante mientras quede algo de fosfocreatina.

Energía anaeróbica frente a aeróbica (p. 894)

La energía anaeróbica proviene de los alimentos, pero sin el consumo de oxígeno, mientras que la aeróbica proviene del metabolismo oxidativo de los alimentos. En condiciones anaeróbicas, la única fuente importante de energía son los hidratos de carbono. De hecho, la mejor fuente de energía anaeróbica es el glucógeno, porque ya se encuentra fosforilado, mientras que para usar la glucosa hay que fosforilarla (paso que requiere el consumo de energía).

La energía anaeróbica se utiliza durante el ejercicio agotador

Los procesos oxidativos son demasiado lentos para aportar la energía que precisa un ejercicio agotador. Esta energía debe provenir: 1) del ATP ya presente en las células musculares; 2) de la fosfocreatina, y 3) de la descomposición glucolítica del glucógeno en ácido láctico.

El consumo adicional de oxígeno «repone» la deuda de oxígeno al terminar un ejercicio agotador

Después de un ejercicio agotador, la persona sigue respirando con dificultad y consumiendo cantidades adicionales de oxígeno durante algunos minutos. Este excedente de oxígeno sirve para: 1) reconvertir de nuevo el ácido láctico acumulado en glucosa; 2) reconvertir el monofosfato de adenosina y el difosfato de adenosina en ATP; 3) restablecer los valores de fosfocreatina; 4) restablecer las concentraciones normales de oxígeno unido a la hemoglobina y a la mioglobina, y 5) hacer que las concentraciones pulmonares de oxígeno aumenten hasta los valores normales.

Tasa metabólica (p. 896)

La tasa metabólica suele expresarse como la tasa de liberación de calor durante las reacciones químicas en todas las células del organismo. El calor es el producto terminal de casi toda la energía liberada en el organismo. El 35% de la energía alimentaria se convierte, por término medio, en calor durante la formación de ATP. Una cantidad mayor de energía se transforma en calor, conforme el ATP la transfiere a los sistemas fisiológicos del organismo. En condiciones óptimas, aproximadamente el 27% de toda la energía alimentaria es utilizada por los sistemas funcionales, y casi toda ella acaba convirtiéndose en calor. La única excepción importante se da cuando se emplean los músculos para realizar algún tipo de trabajo fuera del organismo, como levantar un objeto o subir escaleras. En estos casos, la energía potencial se genera al levantar el objeto (o la masa) contra la gravedad. Si no se produce ningún consumo externo de energía, toda la energía liberada por los procesos metabólicos acaba transformándose en calor corporal.

La *caloría* es la unidad que expresa la cantidad de energía liberada por los alimentos o consumida por los procesos fisiológicos del organismo. La *caloría gramo* es la cantidad de calor que se precisa para elevar la temperatura de 1 g de agua en 1 °C. La caloría gramo es una unidad demasiado pequeña para describir la energía del organismo, por lo que la unidad habitual empleada al exponer el metabolismo energético es la «caloría grande» (a veces escrita con una «C» mayúscula y a menudo denominada *kilocaloría,* que equivale a 1.000 calorías).

Medición de la tasa metabólica

Si una persona no está realizando un trabajo físico externo, la tasa metabólica de todo el organismo se puede valorar a través de la cantidad de calor liberada por el cuerpo en un determinado momento. La *calorimetría directa,* que mide la cantidad de calor liberada en una cámara especial, es difícil de aplicar y se utiliza principalmente con fines experimentales. Por tanto, a menudo se utiliza una *calorimetría indirecta* para determinar la tasa metabólica. Uno de los métodos indirectos más exactos consiste en medir la tasa de utilización de oxígeno. Para una dieta normal, la cantidad de energía liberada por litro de oxígeno consumido por el organismo se aproxima a 4,825 kcal, en el denominado *equivalente energético* del oxígeno. Con este equivalente se puede calcular la tasa de calor liberada por el organismo a partir de la cantidad de oxígeno utilizada en un período determinado.

El metabolismo basal es el consumo mínimo de energía que precisa el organismo para subsistir

El *metabolismo basal* es la tasa de utilización de energía durante reposo absoluto con la persona despierta y, por tanto, supone una medida de la tasa metabólica intrínseca de los tejidos, con independencia del ejercicio y de otros factores extraños. El método habitual para medir el metabolismo basal consiste en determinar la tasa de utilización de oxígeno en un período dado. Después, se calcula el metabolismo basal en calorías por hora. El metabolismo basal promedia habitualmente 60 kcal/h en los hombres jóvenes y 53 kcal/h en las mujeres jóvenes. El metabolismo basal se suele expresar con relación a la superficie corporal para corregir la constitución corporal, lo que permite comparar el metabolismo basal de personas de diferente tamaño y constitución.

Factores que influyen en la tasa metabólica

Si un hombre tipo de 70 kg se pasara todo el día en la cama, consumiría aproximadamente 1.650 kcal. La ejecución de otras funciones básicas, como sentarse en una silla o comer, incrementa el consumo de energía. Los requerimientos energéticos diarios para la simple subsistencia (es decir, ejecutar solo las funciones esenciales) ascienden a unas 2.000 kcal/día.

Ciertos factores aumentan o reducen la tasa metabólica. La tasa metabólica aumenta después de ingerir una comida, principalmente por el efecto estimulador de los aminoácidos, derivados de las proteínas de los alimentos ingeridos, sobre los procesos químicos celulares. Las hormonas tiroideas, la hormona sexual masculina, la hormona del crecimiento, la estimulación simpática y la fiebre aumentan la tasa metabólica. El factor que aumenta la tasa metabólica de forma más espectacular es el ejercicio intenso. El sueño, la desnutrición y el envejecimiento reducen la tasa metabólica.

Capítulo 74: Regulación de la temperatura corporal y fiebre

Temperatura normal del organismo (p. 901)

La temperatura de los tejidos profundos del organismo (temperatura central) se mantiene constante con un margen de ±0,6 °C, a pesar de las grandes fluctuaciones de la temperatura ambiental. La temperatura corporal media normal del organismo suele variar entre 36,5 y 37 °C si se mide en la boca, y aumenta 0,6 °C cuando se mide en el recto.

La temperatura corporal se regula por el equilibrio entre la producción y la pérdida de calor

La producción de calor es un subproducto del metabolismo. Los factores más importantes que determinan la producción de calor son: 1) la tasa metabólica basal; 2) la actividad muscular (que incluye tiritona); 3) la tiroxina; 4) la adrenalina, la noradrenalina y la estimulación simpática; 5) la temperatura corporal, con aumento del metabolismo celular al incrementarse la temperatura, y 6) el metabolismo asociado a la digestión, absorción y almacenamiento de los alimentos (efecto termógeno de la comida).

La velocidad con que se pierde calor depende de: 1) la velocidad de conducción de calor a la piel, y 2) la velocidad de conducción del calor desde la piel al entorno.

El flujo sanguíneo desde el interior del organismo hasta la piel transfiere el calor

La piel, los tejidos subcutáneos y, especialmente, la grasa de los tejidos subcutáneos actúan conjuntamente como un aislante térmico del organismo. No obstante, los vasos sanguíneos se reparten de manera profusa inmediatamente debajo de la piel. El incremento en el flujo sanguíneo a través de estos vasos genera una pérdida adicional de calor y, si se reduce el flujo sanguíneo por estos vasos, la pérdida disminuye. El caudal de estos vasos puede oscilar entre

un 0 y un 30% del gasto cardíaco. La piel es un sistema «radiador» muy eficaz para la transferencia del calor interno del cuerpo.

Pérdida de calor (p. 902)

Las pérdidas de calor desde la piel al entorno ocurren mediante *radiación, conducción, convección* y *evaporación.*

La radiación hace perder calor en forma de rayos infrarrojos

Todos los objetos situados por encima del cero absoluto irradian ondas infrarrojas en todas las direcciones. Si la temperatura corporal excede la del entorno, el cuerpo irradia calor al exterior. Por el contrario, si la temperatura corporal es inferior a la del entorno, este irradia calor al cuerpo. Aproximadamente un 60% del calor corporal se pierde habitualmente mediante radiación.

Las pérdidas de calor por conducción tienen lugar mediante el contacto directo con un objeto

El cuerpo suele perder un 3% de su calor a través de la conducción hacia los objetos. Otro 15% adicional del calor corporal se pierde por conducción aérea; el aire en contacto con la superficie de la piel se calienta hasta casi la temperatura corporal. Este aire caliente tiende a alejarse de la piel.

La pérdida de calor por convección se debe al movimiento del aire

El aire próximo a la superficie cutánea se calienta por conducción. Cuando se elimina este aire caliente, la piel conduce el calor hasta la «siguiente» capa no calentada de aire.

La pérdida de calor por convección es el mecanismo por el que refrigera el viento. El mecanismo del efecto refrigerante del agua es similar. Dado que el agua posee un calor específico alto, la piel no puede, sin embargo, calentar una delgada capa de agua próxima al

cuerpo. En consecuencia, el calor desaparece continuamente del cuerpo si el agua se encuentra a una temperatura menor (más fría) que la corporal.

La evaporación es un mecanismo imprescindible para la pérdida de calor a temperaturas muy altas

A medida que se evapora el agua, por cada gramo de agua que se convierte al estado gaseoso se pierden 0,58 kcal. La energía que transforma el agua líquida en gas proviene de la temperatura corporal.

La evaporación representa un 22% aproximadamente de la pérdida corporal de calor; la evaporación del agua a través de la piel (pérdidas hídricas insensibles) representa de 16 a 19 kcal por hora.

La pérdida de calor por evaporación reviste importancia cuando la temperatura ambiental se iguala o aproxima a la corporal. En estas condiciones, la pérdida de calor por radiación disminuye notablemente. Cuando las temperaturas ambientales son altas, la pérdida de calor por evaporación acaba siendo la única forma de enfriar el cuerpo.

El movimiento del aire a través de la piel incrementa la tasa de evaporación y, en consecuencia, la eficacia de la pérdida evaporativa (es decir, el efecto refrigerador del ventilador).

La sudoración y su regulación por el sistema nervioso autónomo (p. 904)

Las glándulas sudoríparas contienen una porción glandular subdérmica enrollada y profunda, y una porción ductal recta que emerge a la superficie de la piel. La porción glandular produce una *secreción primaria* parecida al plasma, pero sin proteínas. A medida que la disolución asciende por el conducto hacia la superficie de la piel, se reabsorben casi todos los electrólitos, quedando una secreción acuosa diluida.

Las glándulas sudoríparas están inervadas por *fibras colinérgicas simpáticas*. Cuando se estimula la glándula sudorípara, aumenta la

tasa de secreción de la disolución precursora. Los electrólitos se reabsorben con una velocidad relativamente constante. Si se segregan volúmenes importantes de la disolución precursora y la reabsorción de los electrólitos se mantiene, por otro lado, constante, se pierden más electrólitos (principalmente, cloruro de sodio) por el sudor.

Aclimatación del mecanismo del sudor para cubrir las necesidades ambientales

La exposición prolongada a un clima cálido aumenta la tasa máxima de producción del sudor desde aproximadamente 1 l/h, si la persona no está aclimatada, hasta 2-3 l/h, si lo está. Esta mayor secreción de sudor incrementa la pérdida de calor por evaporación y ayuda a preservar la temperatura corporal. Junto con el aumento en la producción de sudor en las personas aclimatadas se observa una mayor secreción de *aldosterona,* que potencia la reabsorción de sodio en la porción ductal de la glándula sudorípara, con lo que se reduce el contenido de cloruro de sodio en el sudor y se ayuda a conservar la sal en el organismo.

Regulación de la temperatura corporal: importancia del hipotálamo (p. 905)

El *área preóptica hipotalámica anterior* contiene muchas neuronas sensibles al calor y aproximadamente hasta un tercio de las neuronas sensibles al frío. Los receptores en otras partes del cuerpo, especialmente en la piel y en algunos tejidos profundos, desempeñan también funciones adicionales en la regulación de la temperatura. Aunque muchas señales sensitivas de temperatura proceden de receptores periféricos, estas señales contribuyen al control de la temperatura corporal al enviar señales al hipotálamo posterior. Las señales sensitivas de temperatura del área preóptico-hipotalámica anterior se transmiten también a esta área hipotalámica posterior, donde se combinan y se integran con señales de otras partes del cuerpo para controlar las reacciones al aumento o el descenso de la temperatura.

Mecanismos para reducir la temperatura

El cuerpo utiliza tres mecanismos fundamentales para enfriarse:

- La *vasodilatación de la piel* aumenta hasta ocho veces la cantidad de calor transferida a través de la piel.
- La *sudoración* aumenta la tasa evaporativa de pérdida de calor. Un incremento en 1 °C de la temperatura corporal por encima del nivel normal de 37 °C induce una sudoración suficiente como para decuplicar la tasa basal de producción de calor.
- La *fuerte inhibición de los mecanismos que aumentan la producción de calor* como, por ejemplo, la tiritona y la termogenia química.

Mecanismos para aumentar la temperatura

Cuando el cuerpo está demasiado frío, los sistemas termorreguladores ponen en funcionamiento mecanismos para reducir la pérdida de calor e incrementar su producción:

- La *vasoconstricción de la piel* reduce la transferencia del calor interno del organismo.
- La *piloerección* levanta el pelo para atrapar el aire próximo a la piel y crear una capa aislante de aire caliente. Este mecanismo funciona mejor en los animales con una piel cubierta de pelo. Los vestigios humanos de este sistema en forma de piel de gallina brindan un mecanismo limitado, dada la escasez relativa del pelo corporal.
- La *mayor producción de calor por los sistemas metabólicos,* por ejemplo, excitación simpática de la producción de calor, aumento de la secreción de tiroxina y tiritona. La tiritona aumenta la producción de calor de cuatro a cinco veces. El *centro motor principal de la tiritona* se sitúa en la porción dorsomedial de la parte posterior del hipotálamo; esta área se inhibe cuando se eleva la temperatura corporal y se estimula cuando se reduce. Las señales de salida de esta región no son rítmicas ni provocan las contracciones musculares verdaderas, sino que, más bien, ocasionan un incremento generalizado del tono muscular. Este mayor tono muscular hace que el reflejo miotático oscile, lo que origina las fasciculaciones musculares. Durante la máxima tiritona, la producción corporal de calor puede multiplicarse cuatro o cinco veces.

Punto de ajuste para el control de la temperatura

El cuerpo mantiene una temperatura central crítica de unos 37,1 °C. Esta temperatura crítica se denomina *punto de ajuste* del sistema termorregulador. Todos los mecanismos termorreguladores tratan, en todo momento, de llevar la temperatura corporal hasta este nivel.

Control conductual de la temperatura corporal (p. 908)

El organismo dispone de otro mecanismo termorregulador, el *control conductual de la temperatura:* si la temperatura interna del cuerpo resulta demasiado alta, las áreas termorreguladoras del encéfalo hacen que la persona experimente una sensación de sobrecalentamiento. Por el contrario, si el cuerpo está demasiado frío, las señales de la piel y de algunos receptores corporales profundos producen una sensación molesta de frío. Por eso, la persona efectúa los ajustes ambientales para restablecer su comodidad, sea moviéndose a una habitación caliente o llevando ropa aislante en climas muy fríos. Este es un poderoso sistema de termorregulación y el único verdaderamente eficaz para mantener controlado el calor corporal en los entornos extremadamente fríos.

Alteraciones de la regulación térmica corporal (p. 909)

La fiebre es una temperatura corporal que excede de la normal

La elevación de la temperatura corporal se puede deber a una anomalía del propio encéfalo o a sustancias tóxicas que alteran los centros termorreguladores. La fiebre obedece al reajuste del centro termorregulador establecido por proteínas, productos de degradación de las proteínas o toxinas bacterianas (lipopolisacáridos), que se denominan de forma genérica *pirógenos.* Algunos pirógenos actúan directamente sobre los centros termorreguladores, pero la mayoría lo hace de manera indirecta.

Cuando una partícula bacteriana o vírica entra en el organismo, es fagocitada por los *leucocitos,* los *macrófagos tisulares* y los *grandes linfocitos citotóxicos granulares.* En respuesta a la fagocitosis, las células liberan *citocinas,* un grupo variado de péptidos que intervienen en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. Una de las citocinas más importantes productoras de fiebre es la *interleucina 1.* Esta interleucina induce la formación de prostaglandina E_2, que actúa sobre el hipotálamo generando fiebre. Cuando se bloquea la síntesis de prostaglandinas con fármacos, la fiebre se reduce. Este es el mecanismo de acción propuesto para el *ácido acetilsalicílico* y otros antipiréticos que reducen la fiebre, y explica por qué estos compuestos no disminuyen la temperatura corporal de una persona sana que no presenta una elevación de la interleucina 1.

Cuando el mecanismo de la interleucina 1 restablece el punto de ajuste, la temperatura corporal se mantiene en un valor más alto. Al elevarse el punto de ajuste de la temperatura corporal, aparece una sensación subjetiva de frío y los mecanismos neurales desencadenan la tiritona y la piloerección. En cuanto la temperatura corporal

alcanza el nuevo punto de ajuste, la persona deja de experimentar esa sensación subjetiva de frío y la temperatura corporal se eleva por encima de la normalidad.

Cuando los pirógenos desaparecen del organismo, el punto de ajuste regresa hasta valores normales. En ese punto, la temperatura corporal resulta demasiado caliente, lo que induce una sensación subjetiva de calor excesivo, y los mecanismos neurales ponen en marcha una vasodilatación de la piel y sudoración. Este cambio repentino de acontecimientos, que sucede en el estado febril, se conoce como «crisis», y denota, de forma característica, el descenso inminente de la temperatura.

Unidad XIV: Endocrinología y reproducción

Capítulo 75: Introducción a la endocrinología
Capítulo 76: Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo
Capítulo 77: Hormonas metabólicas tiroideas
Capítulo 78: Hormonas corticosuprarrenales
Capítulo 79: Insulina, glucagón y diabetes mellitus
Capítulo 80: Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y el fosfato, vitamina D, huesos y dientes
Capítulo 81: Funciones reproductoras y hormonales masculinas
Capítulo 82: Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas
Capítulo 83: Embarazo y lactancia
Capítulo 84: Fisiología fetal y neonatal

Capítulo 75: Introducción a la endocrinología

Coordinación de las funciones corporales por mensajeros químicos (p. 915)

Los tipos de comunicación intercelular mediante mensajeros químicos a través del líquido extracelular son los siguientes:

- *Neural:* se liberan neurotransmisores en las uniones sinápticas que actúan a nivel local.
- *Endocrino:* se liberan hormonas desde glándulas o células especializadas hasta la sangre circulante, que influyen en la función de las células efectoras situadas en lugares remotos.
- *Neuroendocrino:* la secreción procede de neuronas y llega a la sangre circulante; las *neurohormonas* modifican la función de las células diana situadas en lugares remotos.
- *Paracrino:* los productos de la secreción celular difunden al líquido extracelular y actúan sobre las células efectoras vecinas de un tipo diferente.
- *Autocrino:* los productos de la secreción celular modifican la función de la misma célula al unirse a receptores de la superficie celular.
- *Citocínico:* las citocinas son proteínas secretadas por la célula al líquido extracelular y que actúan de forma autocrina, paracrina o endocrina, a menudo sobre un amplio espectro de células efectoras.

Mantenimiento de la homeostasis y regulación de los procesos corporales (p. 915)

El control neural y endocrino de los procesos corporales se consigue, en muchos casos, a través de la interacción entre estos dos sistemas, que están interrelacionados por *células neuroendocrinas* situadas en el hipotálamo. Los axones de estas neuronas terminan en la neurohipófisis y la eminencia media. Las *neurohormonas* segregadas por estas células neuroendocrinas son la *hormona antidiurética,* la *oxitocina* y las *hormonas hipofisótropas* (que controlan la secreción de las hormonas adenohipofisarias). Las hormonas y las neurohormonas desempeñan un papel fundamental en la regulación de casi todos los aspectos de la fisiología corporal, entre ellos el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo, el equilibrio hidroelectrolítico, la reproducción y el comportamiento.

Química, síntesis, almacenamiento y secreción de las hormonas (p. 915)

Desde el punto de vista químico, hay tres clases generales de hormonas y neurohormonas:

- *Proteínas y péptidos,* algunos muy pequeños, de tan solo tres aminoácidos (p. ej., hormona liberadora de tirotropina), y también proteínas de casi 200 aminoácidos (p. ej., hormona del crecimiento y prolactina).
- *Esteroides* derivados del colesterol, y engloban las hormonas corticosuprarrenales (cortisol, aldosterona) y gonadales (testosterona, estrógenos, progesterona).
- *Derivados del aminoácido tirosina*, a los que pertenecen las hormonas tiroideas (tiroxina, triyodotironina) y de la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina).

Las hormonas proteicas y peptídicas se sintetizan y se almacenan en vesículas secretoras hasta que se necesitan

Las hormonas proteicas y peptídicas se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso de la misma manera que casi todas las demás proteínas. De forma característica, la proteína inicial formada en el retículo endoplásmico es más grande que la hormona activa y se denomina *preprohormona.* La secuencia señalizadora de esta gran proteína se escinde en el retículo endoplásmico para dar la *prohormona.* Luego, la prohormona se empaqueta en gránulos de secreción en el aparato de Golgi, junto con enzimas proteolíticas que desdoblan la prohormona en la hormona activa y otros fragmentos. Cuando se estimula la célula endocrina, los gránulos de secreción migran desde el citoplasma hasta la membrana celular. Por último, la hormona libre y los péptidos asociados se liberan al líquido extracelular mediante *exocitosis.*

Las hormonas esteroideas se sintetizan a partir del colesterol

A diferencia de las hormonas proteicas y peptídicas, las células endocrinas productoras de esteroides almacenan pocas hormonas. Lo habitual es que las grandes reservas de ésteres de colesterol de las vacuolas citoplásmicas se movilicen con rapidez para la síntesis de hormonas esteroideas una vez que se estimula la célula. En cuanto aparece la hormona esteroidea en el citoplasma, ya no se almacena, sino que la hormona liposoluble difunde hacia el líquido extracelular a través de la membrana. Gran parte del colesterol de las células productoras de esteroides es eliminado del plasma, pero a partir del acetato se puede también sintetizar nuevo colesterol.

Las hormonas tiroideas y las catecolaminas se sintetizan a partir de la tirosina

Como sucede con las hormonas esteroideas, las hormonas tiroideas no se almacenan en gránulos concretos y, en cuanto aparecen en el citoplasma celular, abandonan la célula por difusión a través de la membrana. A diferencia de las hormonas esteroideas, existen depósitos importantes de tiroxina y triyodotironina en forma de una gran proteína yodada *(tiroglobulina),* que se almacena en la luz de los folículos tiroideos.

Las hormonas de la médula suprarrenal *adrenalina* y *noradrenalina* son captadas en vesículas preformadas y almacenadas hasta el momento de su secreción. Las catecolaminas, al igual que las hormonas proteicas depositadas en gránulos de secreción, son liberadas mediante exocitosis por las células de la médula suprarrenal.

Control por retroalimentación de la secreción hormonal (p. 919)

En la mayoría de los casos, la tasa de secreción hormonal está controlada por un mecanismo de *retroalimentación negativa.* Después

de que un estímulo provoque la liberación de la hormona, las condiciones o los productos resultantes de la acción de esta tienden a suprimir su liberación ulterior. La regulación de hormonas por retroalimentación tiene lugar a todos los niveles, entre ellos las etapas de transcripción génica y traducción que intervienen en la síntesis hormonal y los pasos implicados en el procesamiento de las hormonas o en la liberación de las almacenadas.

En algunos casos se produce una *retroalimentación positiva* cuando la acción biológica de la hormona provoca su secreción adicional, como sucede con la producción de la *hormona luteinizante* necesaria para la ovulación.

Al control por retroalimentación positiva y negativa de la secreción de hormonas se superponen variaciones en la liberación hormonal en las que influyen cambios estacionales, diversas fases del desarrollo y el envejecimiento, el ciclo diurno (diario) y el sueño. Las oscilaciones de la señalización endocrina son controladas en parte por *relojes circadianos,* que se analizan en el capítulo 59.

Mecanismos de acción de las hormonas (p. 920)

Receptores de hormonas y su activación

Las hormonas regulan los procesos celulares interactuando con los receptores de las células efectoras que: 1) se encuentran sobre la membrana celular o dentro de ella, como ocurre con las hormonas peptídicas/proteicas y las catecolaminas, o 2) dentro de la célula, bien en el citoplasma o en el núcleo, como sucede con las hormonas esteroideas y tiroideas. Los receptores suelen ser específicos para una sola hormona. La interacción hormona-receptor se acopla a un mecanismo generador de la señal que varía los procesos intracelulares, alterando la actividad o la concentración de las enzimas, las proteínas transportadoras, etc.

Mediación de la respuesta hormonal (p. 921)

La respuesta celular a las hormonas proteicas y peptídicas y a las catecolaminas está mediada a menudo por segundos mensajeros

La interacción de las hormonas peptídicas y proteicas y de las catecolaminas que no atraviesan con facilidad la membrana celular, con su receptor situado sobre la membrana celular o dentro de ella, suele dar lugar a la aparición de un segundo mensajero que, a su vez, media en la respuesta hormonal. A menudo, el *acoplamiento a las proteínas G* de la membrana celular vincula al receptor hormonal con el segundo mensajero. Los mecanismos de segundos mensajeros comprenden los siguientes:

- *Adenilato ciclasa-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).* La interacción hormona-receptor puede estimular (o inhibir) la enzima adenilato ciclasa asociada a la membrana. La

estimulación de esta enzima da lugar a la síntesis del segundo mensajero AMPc, que activa la proteína cinasa A; esta fosforila las enzimas diana, activándolas o inactivándolas.

- *Fosfolípidos de la membrana celular.* La interacción hormona-receptor activa la enzima *fosfolipasa C* asociada a la membrana que, a su vez, hace que los fosfolípidos de la membrana (en especial, los derivados del *fosfatidilinositol*) se desdoblen en los segundos mensajeros *diacilglicerol* y *trifosfato de inositol.* Este último moviliza el calcio de las reservas internas como, por ejemplo, el retículo endoplásmico, y el calcio activa, a su vez, la *proteína cinasa C.* La fosforilación de enzimas por la proteína cinasa C activa o desactiva las enzimas que median en las respuestas hormonales. Además, la actividad de la proteína cinasa C es potenciada, por su parte, por el segundo mensajero diacilglicerol. Por último, el diacilglicerol se hidroliza hacia *ácido araquidónico* como precursor de las prostaglandinas y otras sustancias paracrinas/autocrinas locales, que también influye en las respuestas hormonales.
- *Calcio-calmodulina.* La interacción hormona-receptor activa los canales de calcio de la membrana celular, permitiendo la entrada de calcio en la célula. El calcio puede ser movilizado también a partir de las reservas intracelulares, como el retículo endoplásmico. Los iones calcio se unen a la proteína calmodulina, y este complejo altera la actividad de las enzimas dependientes del calcio y, en consecuencia, las reacciones intercelulares.

Las hormonas proteicas y peptídicas pueden ejercer sus acciones con independencia de los segundos mensajeros derivados de la activación de proteínas G mediante la activación de otro tipo de segundos mensajeros que pueden traducir la respuesta hormonal. Por ejemplo, el segundo mensajero *monofosfato de guanosina cíclico* media en los efectos del péptido natriurético auricular. La hormona peptídica insulina se une a su receptor en la superficie celular, lo que

provoca que se fosforile una zona intracelular de dicho receptor, y que, a su vez, altera la actividad enzimática a través de la fosforilación (o desfosforilación) de otras proteínas celulares. Este es un ejemplo de un mecanismo de *receptor unido a enzimas.*

Las hormonas esteroideas y tiroideas estimulan la síntesis de proteínas en células diana

A diferencia de las hormonas proteicas y peptídicas y de las catecolaminas, las hormonas esteroideas y tiroideas entran en la célula y se unen a receptores intracelulares localizados en el citoplasma o en el núcleo. La interacción hormona-receptor cambia la conformación del receptor, lo que permite que el complejo hormona-receptor se una a puntos concretos de las hebras del ADN en los cromosomas, con la consiguiente activación de genes específicos, transcripción y producción de proteínas, que actúan como mediadores en la respuesta hormonal. Así, la acción biológica completa de estas hormonas puede requerir al menos 45 min o incluso varias horas o días.

Determinación de las concentraciones hormonales en la sangre (p. 926)

La mayoría de las hormonas están presentes en concentraciones ínfimas (muchas en nanogramos por litro o incluso picogramos por litro) en la sangre. Estas bajas concentraciones de hormonas se pueden medir con estos métodos.

Radioinmunoanálisis

El principio del radioinmunoanálisis se basa en la incubación combinada de estas sustancias:

- Una cantidad fija de un anticuerpo específico para la hormona.
- Una cantidad fija de hormona radiactiva.
- La muestra de plasma.

Dado que la cantidad de anticuerpo presente resulta limitante, las hormonas radiactiva y natural no marcada compiten por los lugares de unión del anticuerpo. Las concentraciones elevadas de la hormona natural desplazan la hormona marcada del anticuerpo. Cuando termina el período de incubación, las hormonas unida y libre se separan y se determina la radiactividad. Cuanta más hormona natural existe en la muestra de plasma, menor es la cantidad de radiactividad de la fracción ligada. La cantidad de la hormona natural en la muestra se calcula comparando con una curva patrón obtenida mediante incubación de distintas cantidades de la hormona no marcada (en lugar de la muestra de plasma) con el anticuerpo y la hormona radiactiva, según se ha descrito.

Se pueden emplear otros métodos de unión competitiva para determinar las concentraciones plasmáticas de las hormonas. Así, se puede utilizar el receptor tisular o las proteínas de unión en el plasma, en lugar del anticuerpo.

Análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas

El análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas es un método colorimétrico o fluorométrico, basado en enzimas y coste-efectivo, en el que no se emplean isótopos radiactivos. El ensayo se realiza habitualmente con una placa de plástico de 96 pocillos, cada uno recubierto del anticuerpo (AB_1) específico para la hormona determinada. En los pocillos se introducen las muestras problema o los patrones, seguidos de un segundo anticuerpo específico para la hormona (AB_2). Luego se añade un tercer anticuerpo (AB_3), que reconoce el AB_2 y se acopla a una enzima que transforma el sustrato correspondiente en un producto coloreado o fluorescente, que se detecta con los métodos colorimétrico o de fluorescencia óptica. La cantidad del producto cromático es proporcional a la cantidad de hormona presente en el patrón o en la muestra problema.

Capítulo 76: Hormonas hipofisarias y su control por el hipotálamo

La hipófisis y su relación con el hipotálamo (p. 929)

El hipotálamo y la hipófisis, también denominada *glándula pituitaria,* guardan estrechas relaciones anatómicas y funcionales; a su vez, ambas estructuras regulan la función de diversas glándulas endocrinas, como la tiroides, las glándulas suprarrenales y las gónadas. El hipotálamo y la hipófisis contribuyen de forma decisiva a regular el crecimiento, el metabolismo, la lactancia y el equilibrio hídrico.

La hipófisis se compone de dos partes distintas: 1) el *lóbulo anterior* o *adenohipófisis,* que deriva, desde el punto de vista embriológico, de una invaginación celular ascendente de la cavidad bucal (bolsa de Rathke), y 2) el *lóbulo posterior* o *neurohipófisis,* que procede de una proliferación celular que desciende desde el tercer ventrículo. Entre estas porciones existe una pequeña zona relativamente poco vascularizada que se conoce como *parte intermedia.* La hipófisis se comunica con el hipotálamo a través del tallo hipotalámico o hipofisario.

Las hormonas neurohipofisarias son sintetizadas por células hipotalámicas (p. 930)

Las *neuronas magnocelulares,* cuyos somas se localizan en los *núcleos supraóptico* y *paraventricular* del hipotálamo, sintetizan las hormonas neurohipofisarias *hormona antidiurética* (ADH) y *oxitocina.* Los gránulos de secreción que contienen estas neurohormonas son transportados, a través de los axones del tallo hipofisario, desde los somas situados en el hipotálamo hacia sus lugares de almacenamiento en las terminaciones nerviosas situadas en la neurohipófisis. La ADH y la oxitocina se liberan desde los gránulos

de secreción hacia el plexo capilar de la arteria hipofisaria inferior, la irrigación principal de la neurohipófisis.

La adenohipófisis: células que sintetizan, almacenan y secretan las hormonas adenohipofisarias (p. 930)

Cinco clases de células en la adenohipófisis sintetizan, almacenan y secretan seis hormonas *adenohipofisarias* polipeptídicas o peptídicas. Una de ellas, la *prolactina,* actúa sobre la mama, y las cinco restantes son *hormonas trópicas* que estimulan la secreción de hormonas en otras glándulas endocrinas o, como sucede con la *hormona del crecimiento* (GH), en el hígado y otros tejidos. Hay un tipo de célula, la gonadótropa, que secreta dos hormonas, la *hormona foliculoestimulante* (FSH) y la *hormona luteinizante* (LH). Las células que secretan las hormonas adenohipofisarias, así como su estructura química y sus acciones fisiológicas, se enumeran en la tabla 76-1.

Tabla 76-1 Células y hormonas adenohipofisarias y sus funciones fisiológicas

Célula	Hormona	Química	Acciones fisiológicas
Somatótropas	Hormona del crecimiento (somatotropina)	Cadena única de 191 aminoácidos	Estimula el crecimiento corporal; estimula la secreción del factor de crecimiento similar a la insulina 1; estimula la lipólisis; inhibe las acciones de la insulina en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos
Corticótropas	Hormona adrenocorticótropa (corticotropina)	Cadena única de 39 aminoácidos	Estimula la generación de glucocorticoides y andrógenos por la corteza suprarrenal; mantiene el tamaño de la zona fascicular y de la zona reticular de la corteza

Célula	Hormona	Química	Acciones fisiológicas
Tirótropas	Hormona estimulante de la tiroides (tirotropina)	Glucoproteína formada por dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (112 aminoácidos)	Estimula la producción de hormonas tiroideas por las células foliculares de la tiroides; mantiene el tamaño de las células foliculares
Gonadótropas	Hormona foliculoestimulante	Glucoproteína formada por dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (112 aminoácidos)	Estimula el desarrollo de los folículos ováricos; regula la espermatogenia testicular
Gonadótropas	Hormona luteinizante	Glucoproteína formada por dos subunidades, α (89 aminoácidos) y β (115 aminoácidos)	Induce la ovulación y la formación de cuerpo lúteo en el ovario; estimula la producción de estrógenos y progesterona en el ovario; estimula la producción testicular de testosterona

Célula	Hormona	Química	Acciones fisiológicas
Mamótropas, lactótropas	Prolactina	Cadena única de 198 aminoácidos	Estimula la secreción y producción de leche

Existe una enorme semejanza en la estructura química de las hormonas glucoproteicas *tirotropina, FSH* y *LH,* todas ellas secretadas por las *células basófilas.* Asimismo, se observa una homología estructural entre la *prolactina* y la *GH,* ambas secretadas por las *células acidófilas.* Las células corticótropas sintetizan una preprohormona que contiene la secuencia de los aminoácidos de la *hormona adrenocorticótropa* (ACTH) y de las *hormonas estimulantes de los melanocitos* (MSH). A pesar de que estas células adenohipofisarias secretan ambos productos hormonales, en condiciones normales la cantidad de MSH secretada es muy baja. Pese a que la administración de MSH en personas oscurece la piel, ya que aumenta la síntesis del pigmento negro *melanina,* es muy probable que las alteraciones pigmentarias de las enfermedades endocrinas se deban principalmente a cambios en la ACTH circulante, porque esta posee actividad MSH.

El hipotálamo controla la secreción hipofisaria (p. 930)

Vasos porta hipotalámico-hipofisarios: irrigación sanguínea de la adenohipófisis (p. 931)

Las células adenohipofisarias están rodeadas de una extensa red de senos capilares; la mayor parte de la sangre que entra en estos senos ha pasado antes por otro plexo capilar de la porción inferior del hipotálamo, o *eminencia media.* La sangre de este último plexo capilar procede de la arteria hipofisaria superior y discurre por los *vasos porta hipotalámico-hipofisarios* del tallo hipofisario para bañar las células de la adenohipófisis.

Control de la secreción de la adenohipófisis por las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas (p. 931)

Además de las células neuroendocrinas del hipotálamo, que sintetizan las hormonas neurohipofisarias, otras neuronas de áreas concretas del hipotálamo sintetizan las *hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras,* que regulan la secreción hormonal adenohipofisaria. Pese a que los axones de las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular terminan en la neurohipófisis, las fibras nerviosas de los somas hipotalámicos que sintetizan la liberación e inhibición de las hormonas llegan hasta la *eminencia media.* Aquí, se almacenan las hormonas liberadoras e inhibidoras dentro de gránulos secretores de las terminaciones nerviosas. Cuando se estimulan estas células neuroendocrinas hipotalámicas, las neurohormonas son liberadas al plexo capilar de la eminencia media, recorren los vasos porta

hipotalámico-hipofisarios y alcanzan los sinusoides que rodean las células adenohipofisarias. Las células adenohipofisarias responden a las neurohormonas, aumentando o reduciendo la síntesis y la secreción de las hormonas adenohipofisarias.

En la tabla 76-2 se muestran las seis hormonas liberadoras e inhibidoras conocidas. Las hormonas liberadoras revisten importancia, principalmente, para la secreción de casi todas las hormonas adenohipofisarias, mientras que la hormona inhibidora posee una función reguladora dominante sobre la secreción de prolactina. Recuérdese que la secreción de GH está influida por una hormona liberadora y por otra inhibidora, y que una misma hormona hipofisótropa, la hormona liberadora de gonadotropinas, estimula las células gonadótropas para que secreten tanto FSH como LH. Todas las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas son péptidos, polipéptidos o derivados de la tirosina (v. tabla 76-2).

Tabla 76-2 Hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas

Hormona	Estructura	Acción principal en la adenohipófisis
Hormona liberadora de tirotropina	Péptido de 3 aminoácidos	Estimula la secreción de TSH por las células tirótropas
Hormona liberadora de gonadotropina	Cadena única de 10 aminoácidos	Estimula la secreción de FSH y LH por las células gonadótropas
Hormona liberadora de corticotropina	Cadena única de 41 aminoácidos	Estimula la secreción de ACTH por las células corticótropas
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento	Cadena única de 44 aminoácidos	Estimula la secreción de GH por las células somatótropas
Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina)	Cadena única de 14 aminoácidos	Inhibe la secreción de GH por las células somatótropas
Hormona inhibidora de la prolactina	Dopamina	Inhibe la secreción de PRL por las células lactótropas

ACTH, hormona adrenocorticótropa; *FSH,* hormona foliculoestimulante; *GH,* hormona del crecimiento; *LH,* hormona luteinizante; *PRL,* prolactina; *TSH,* hormona estimulante de la tiroides.

El hipotálamo recibe aferencias neurales de muchas regiones del encéfalo. Esta información, relacionada con el estado general del organismo, es integrada en el hipotálamo y repercute en la función endocrina, en gran parte por medio de su control en la secreción de las hormonas adenohipofisarias. A su vez, las hormonas trópicas de la adenohipófisis estimulan las glándulas y los tejidos endocrinos efectores. Los cambios resultantes en las hormonas de las glándulas efectoras y en los sustratos metabólicos de la sangre periférica ejercen una regulación, mediante retroalimentación negativa, sobre la secreción de las hormonas adenohipofisarias, a través de un efecto

directo sobre las células de la adenohipófisis y de otro indirecto sobre el hipotálamo, modificando la liberación de neurohormonas.

Funciones fisiológicas de la hormona del crecimiento (p. 932)

A diferencia de otras hormonas hipofisarias, que estimulan glándulas efectoras específicas, la GH surte múltiples efectos en el organismo.

- *Activación del crecimiento lineal.* La GH estimula el *cartílago de crecimiento* de los huesos largos. Bajo su influencia, los *condrocitos* del cartílago de crecimiento se estimulan, proliferando y depositando nuevo cartílago, que luego se convierte en hueso. De esta manera, se alarga la diáfisis de los huesos largos. Al final de la adolescencia, cuando ya no queda cartílago de crecimiento residual y las diáfisis se han fusionado con las epífisis (cierre epifisario), la GH ya no alarga los huesos. Dado que la GH también estimula los osteoblastos, que depositan hueso nuevo, el hueso se engrosa y la masa ósea total aumenta por efecto de la GH, incluso después del cierre epifisario.
- *Depósito de las proteínas en los tejidos.* La GH es una hormona proteica *anabólica* que produce un balance nitrogenado positivo. Aumenta la captación de aminoácidos en la mayoría de las células y la síntesis de proteínas a partir de ellos.
- *Utilización de la grasa como sustrato energético.* La GH moviliza los ácidos grasos del tejido adiposo y fomenta la utilización preferente de ácidos grasos libres como fuente de energía. Esta acción de la GH, junto con sus efectos anabólicos de las proteínas, incrementa la masa corporal magra. Los efectos lipolíticos de la GH tardan varias horas en manifestarse. Como mínimo, parte de este efecto se debe a las acciones de la GH, que modifica la captación de la glucosa por los adipocitos. La GH aumenta las concentraciones plasmáticas

de los ácidos grasos libres y de los cetoácidos, por lo que es una hormona *cetógena.*

- *Modificación en la utilización energética de los hidratos de carbono.* La GH reduce la captación y utilización de la glucosa por muchas células sensibles a la insulina, como las de los tejidos muscular y adiposo. El resultado es que la glucemia tiende a elevarse y la secreción de insulina aumenta para compensar esta resistencia a la insulina inducida por la GH. Así pues, la GH es una hormona *diabetógena.*

La hormona del crecimiento ejerce efectos anabólicos a través de factores de crecimiento similares a la insulina (p. 935)

Los efectos de la GH sobre el crecimiento lineal y el metabolismo de las proteínas no son directos, sino que están mediados de manera indirecta, a través de la producción de polipéptidos llamados *factores de crecimiento similares a la insulina* (IGF) o *somatomedinas.* Las somatomedinas se secretan en el hígado y en otros tejidos. El *IGF-1 (somatomedina C)* es un péptido de 70 aminoácidos sintetizado en el hígado que refleja los valores plasmáticos de la GH. Sin embargo, los efectos inductores del crecimiento de la GH se deben tanto a los IGF locales como a los circulantes; los IGF producidos localmente pueden actuar estimulando el crecimiento de los cartílagos y del músculo mediante las vías autocrina o paracrina.

Regulación de la secreción de la hormona del crecimiento (p. 935)

La secreción de la GH está sujeta a la influencia de una hormona hipotalámica liberadora (hormona liberadora de GH) y de otra inhibidora (somatostatina). La regulación por retroalimentación de la secreción de GH se encuentra mediada principalmente por la IGF-1 circulante, que actúa en el hipotálamo y en la hipófisis. Los niveles

plasmáticos elevados de IGF-1 reducen la liberación de GH, al aumentar la secreción de somatostatina en el hipotálamo y al reducir directamente la capacidad de respuesta de la hipófisis a la hormona liberadora de GH.

La secreción de GH alcanza el máximo durante la pubertad y disminuye en la vida adulta. Esta disminución en la vida adulta puede justificar parte del descenso de la masa corporal magra y el incremento de la masa adiposa característicos de la senescencia. Hay tres categorías generales de estímulos que aumentan la secreción de GH:

- *El ayuno, la privación crónica de proteínas* y otros estados en los que se produce un descenso agudo de sustratos metabólicos, como la glucosa o los ácidos grasos libres, en el plasma.
- *Aumento de los valores plasmáticos de los aminoácidos,* por ejemplo después de la ingestión de proteínas.
- *Ejercicio y estímulos estresantes,* como dolor, traumatismo y fiebre.

El aumento de la GH durante el ayuno resulta beneficioso, puesto que la GH fomenta la lipólisis y reduce la utilización periférica de la glucosa. Después de la ingestión de proteínas, los valores plasmáticos elevados de GH favorecen la utilización de los aminoácidos para la síntesis de proteínas.

Anomalías de la secreción de la hormona del crecimiento y su repercusión sobre el esqueleto (p. 936)

La importancia de la GH para el crecimiento lineal se refleja en los estados clínicos asociados a la carencia o exceso de secreción de esta hormona antes de que se cierren las epífisis. Cuando la secreción hipofisaria de GH resulta deficitaria, la talla es baja *(enanismo).* En cambio, los niños crecen mucho *(gigantismo)* cuando los tumores de las células somatótropas de la adenohipófisis secretan grandes

cantidades de GH. Si un tumor hipofisario secreta GH después del cierre de las epífisis, se produce la variante del adulto, llamada *acromegalia,* que se caracteriza por un crecimiento lineal normal, pero un ensanchamiento de las manos y pies, protrusión de la mandíbula (prognatismo) y un crecimiento excesivo de los huesos de la cara. Además, casi todos los órganos internos aumentan de tamaño. Los efectos antiinsulínicos de la GH pueden acabar propiciando una diabetes mellitus en los estados con un exceso crónico de esta hormona.

La neurohipófisis y su relación con el hipotálamo (p. 938)

Las hormonas neurohipofisarias *ADH* y *oxitocina* se sintetizan como preprohormonas en los somas de las *neuronas magnocelulares* de los *núcleos supraóptico* y *paraventricular.* Luego son transportadas en gránulos de secreción, por los axones, hasta las terminaciones nerviosas del lóbulo posterior de la hipófisis. La ADH se sintetiza principalmente en el núcleo supraóptico, y la oxitocina, en el paraventricular, aunque cada hormona se puede sintetizar también en el otro núcleo. Los gránulos de secreción que contienen ADH u oxitocina pueden llevar, además, otra proteína «portadora», la *neurofisina,* que forma parte de la preprohormona. Cuando los impulsos nerviosos viajan desde el soma de las neuronas magnocelulares por el axón hasta la terminación nerviosa, las neurohormonas y las neurofisinas correspondientes se liberan desde los gránulos secretores hasta la sangre capilar como polipéptidos diferentes. La ADH y la oxitocina son estructuras polipeptídicas similares que solo difieren en las posiciones de los aminoácidos 3 y 8.

Funciones fisiológicas de la hormona antidiurética (p. 938)

La ADH regula la osmolalidad de los líquidos corporales mediante la alteración de la excreción renal de agua

La hormona antidiurética cumple una importante función reguladora de la osmolalidad plasmática. Como se expone en los capítulos 28 y 29, en ausencia de ADH, los túbulos y conductos colectores son prácticamente impermeables al agua, lo que evita una reabsorción importante de esta en estas regiones de la nefrona. Se obtiene así una gran cantidad de orina diluida y la pérdida neta de agua con el consecuente aumento en la osmolalidad de los líquidos

corporales. En cambio, cuando aumenta la ADH, esta activa los *receptores* V_2 de la parte basolateral de los túbulos para promover la inserción de vesículas citoplásmicas que contienen canales para el agua *(acuaporinas)* en su membrana apical a través del sistema del segundo mensajero *monofosfato de adenosina cíclico.* Esta acción aumenta la permeabilidad de los tubos al agua y permite la reabsorción de agua por ósmosis. La orina se concentra en los conductos colectores y su volumen disminuye. El resultado es una retención mayor de agua que de solutos, con un descenso en la osmolalidad de los líquidos corporales.

La secreción de ADH es muy sensible a las pequeñas variaciones en la osmolalidad plasmática (aproximadamente un 1%). Cuando la osmolalidad plasmática aumenta por encima del valor normal, se eleva la tasa de descarga de las neuronas secretoras de ADH en los núcleos supraóptico y paraventricular, y la neurohipófisis secreta ADH a la circulación general. La ADH circulante aumenta la reabsorción de agua renal, lo que, en última instancia, reduce la osmolalidad plasmática hasta valores normales. Cuando disminuye la osmolalidad plasmática, se producen cambios antagónicos en la descarga neuronal y en la secreción de ADH.

La secreción de ADH está regulada por los *osmorreceptores* de la parte anterior del hipotálamo, que envían señales nerviosas a los núcleos supraóptico y paraventricular. Los osmorreceptores se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica y se localizan en los *órganos periventriculares,* en particular el órgano vasculoso de la lámina terminal. Estos mismos osmorreceptores median en la respuesta de la sed al aumento de la osmolalidad plasmática.

La secreción de ADH está influida por múltiples factores

Otros estímulos que potencian la secreción de ADH son la hipovolemia, la hipotensión, las náuseas, el dolor, el estrés y una serie de fármacos, como la morfina, la nicotina y los barbitúricos. Entre los factores que reducen la secreción de ADH se encuentran la hipervolemia, la hipertensión y el alcohol. Estos factores pueden tener un impacto importante en la regulación de la osmolalidad de

los líquidos corporales. Por ejemplo, en los estados hipovolémicos o en insuficiencia cardíaca, las cifras elevadas de ADH ayudan a restaurar la presión arterial, aunque pueden reducir la osmolalidad plasmática.

La ADH contribuye al mantenimiento de la presión arterial durante la hipovolemia

La estimulación de la secreción de ADH por la hipovolemia, la hipotensión o ambas tiene lugar a través de reflejos iniciados en los receptores de las regiones circulatorias de alta o baja presión. Los receptores de alta presión se sitúan en el seno carotídeo y en el cayado de la aorta; los de baja presión están en la circulación cardiopulmonar, principalmente en las aurículas. Se requiere un descenso mínimo del 5% del volumen sanguíneo para que la secreción de ADH aumente de forma apreciable a través de este mecanismo reflejo. Los grados mayores de hipovolemia e hipotensión pueden ocasionar incrementos grandísimos en la concentración plasmática de ADH hasta valores muy superiores a los que se necesitan para la antidiuresis máxima. Cuando se alcanzan estos valores inusitadamente altos de ADH en el plasma, por ejemplo durante una hemorragia hipotensiva, la ADH constriñe el músculo liso vascular y ayuda a restablecer la presión arterial. Esta acción de la ADH es consecuencia de la unión del péptido a los *receptores vasculares* V_1 del músculo liso arteriolar. La vasoconstricción inducida por la ADH está mediada por el *calcio* y por segundos mensajeros generados por la *fosfolipasa C.*

Funciones fisiológicas de la oxitocina (p. 940)

La oxitocina contribuye en el parto

La oxitocina contrae el músculo liso uterino; la sensibilidad de esta respuesta está potenciada por los valores plasmáticos de los estrógenos, que aumentan durante el embarazo. Durante el parto, el

descenso del feto por el canal del parto estimula los receptores del cuello uterino, que envían señales a los núcleos supraóptico y paraventricular, propiciando la secreción de oxitocina. A su vez, esta contribuye al parto produciendo la contracción del útero.

La oxitocina desempeña un papel importante durante la lactancia, al facilitar la expulsión de la leche

La oxitocina contrae las *células mioepiteliales* de los alvéolos de las glándulas mamarias, lo que impulsa la leche desde los alvéolos hasta el conducto para que el bebé pueda obtenerla al succionar. El reflejo de *expulsión de la leche* es iniciado por los receptores situados en los pezones. La succión determina la estimulación refleja de las células neuroendocrinas de los núcleos supraóptico y paraventricular que contienen oxitocina, y la secreción de esta desde la neurohipófisis. Después, la oxitocina circulante hace que las células mioepiteliales se contraigan, expulsando la leche.

Capítulo 77: Hormonas metabólicas tiroideas

La tiroides secreta las dos principales hormonas metabólicas, la *tiroxina* y la *triyodotironina,* conocidas como T_4 y T_3, respectivamente. Estas dos hormonas aumentan significativamente la tasa metabólica del organismo. La glándula tiroidea también secreta *calcitonina,* una hormona que interviene en el metabolismo del calcio, como se analiza en el capítulo 80.

Síntesis y secreción de las hormonas metabólicas tiroideas (p. 941)

La glándula tiroidea está compuesta por un gran número de *folículos* cerrados, cada uno rodeado por una sola capa de células y lleno de un material proteináceo denominado *coloide.* El componente principal del coloide es la voluminosa glucoproteína *tiroglobulina,* que contiene las hormonas tiroideas dentro de la molécula. Los pasos que se requieren para la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas en la sangre (figs. 77-1 y 77-2) son los siguientes:

- *Atrapamiento del yoduro (bomba de yoduro) o simportador de yoduro de sodio (NIS).* El yodo es esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas. El yodo ingerido se transforma en yoduro y se absorbe en el intestino. Casi todo el yoduro circulante se elimina a través de los riñones y gran parte del resto es yodado y concentrado en la glándula tiroidea. Para ello, las células foliculares de la tiroides transportan activamente mediante el NIS el yoduro de la circulación a través de su membrana basolateral. El NIS concentra muchísimo el yoduro en la glándula tiroidea sana, con relación a la sangre. Ciertos aniones, como el tiocianato y el perclorato, reducen el transporte de yoduro a través de una inhibición competitiva. Al hacerlo, disminuyen la síntesis de las hormonas tiroideas; estas sustancias se emplean para tratar el hipertiroidismo.
- *Oxidación del yoduro.* En cuanto entra en la tiroides, la *peroxidasa* y su *peróxido de hidrógeno* acompañante oxidan rápidamente el yoduro hacia yodo; esta reacción ocurre en la membrana apical de las células foliculares.
- *Síntesis de la tiroglobulina.* La tiroglobulina se sintetiza en las células foliculares y se secreta al coloide mediante exocitosis de los gránulos de secreción, que también contienen

peroxidasa. Cada molécula de tiroglobulina contiene muchos grupos tirosilo, pero solo una fracción de estos experimenta yodación.

- *Yodación (organificación) y acoplamiento.* En cuanto el yoduro se oxida a yodo, se une enseguida en la posición 3 de las moléculas de tirosina de la tiroglobulina para generar *monoyodotirosina (MIT).* Después, la MIT se yoda en la posición 5 para obtener *diyodotirosina (DIT).* A continuación, dos moléculas de DIT se acoplan formando T_4, el producto principal de la reacción de acoplamiento; o bien se acoplan una MIT y una DIT para formar T_3. Una pequeña parte de producto de este acoplamiento consiste en la *T_3 inversa (RT_3)*, que se forma por condensación de la DIT con MIT. Estas reacciones son catalizadas por la peroxidasa tiroidea y bloqueadas por los antitiroideos como el propiltiouracilo. Aproximadamente dos tercios de los compuestos yodados unidos a la tiroglobulina son MIT o DIT; casi todo el resto corresponde a las hormonas activas T_3 y, en especial, T_4. La tiroglobulina se almacena en la luz del folículo como coloide hasta que la glándula es estimulada para secretar las hormonas tiroideas.
- *Proteólisis, desyodación y secreción.* La liberación de T_3, T_4 y RT_3 a la sangre requiere la proteólisis de la tiroglobulina. En la superficie apical de las células foliculares, el coloide es captado desde la luz de los folículos por medio de endocitosis. Luego, las vesículas coloideas migran desde la parte apical de la membrana hasta la basal y se fusionan con los *lisosomas.* Las *proteasas* lisosómicas liberan RT_3, T_3 y T_4, que salen finalmente de la célula. Las MIT y DIT libres no se secretan a la sangre, sino que se desyodan dentro de la célula folicular por la enzima *desyodasa;* el yodo libre vuelve a ser utilizado por la glándula para la síntesis hormonal. Más del 90% de las hormonas tiroideas liberadas por la glándula

corresponde a T_4, y el resto a T_3 y a cantidades bajísimas del compuesto inactivo RT_3.

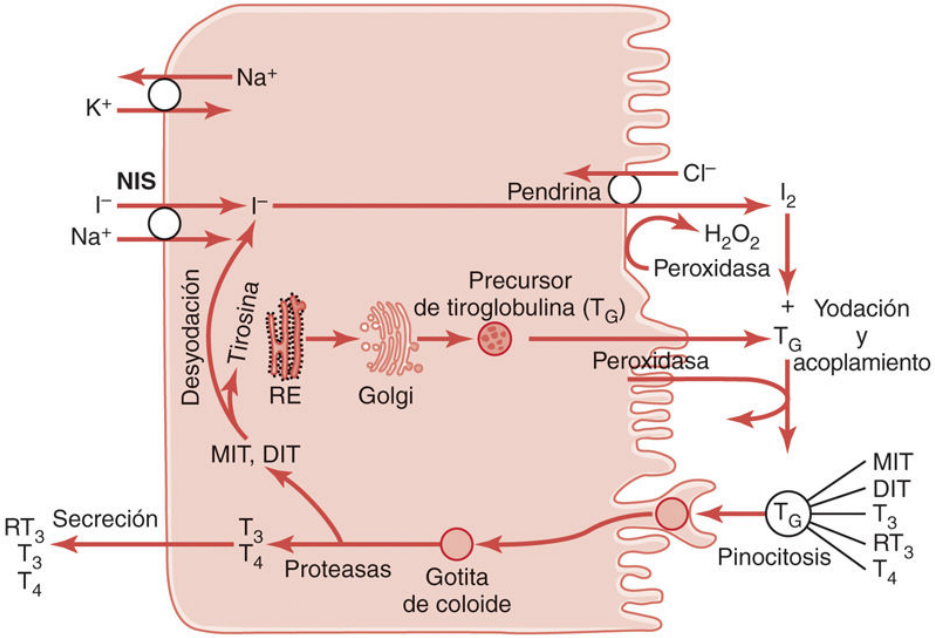
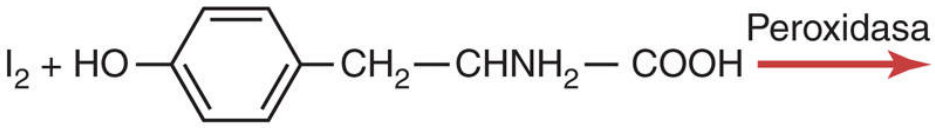
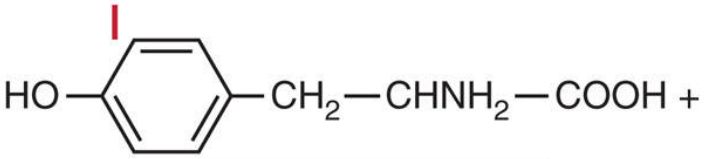


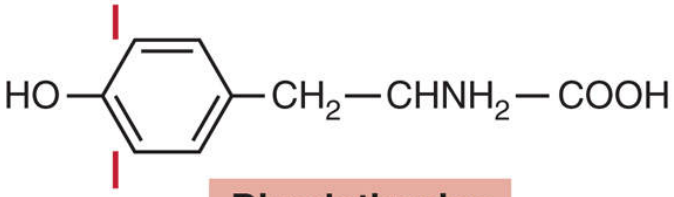
FIGURA 77-1 Mecanismos celulares del transporte de yoduro y de la formación y liberación de hormonas tiroideas (tiroxina, triyodotironina y triyodotironina inversa) hacia la sangre. *DIT,* diyodotirosina; *MIT,* monoyodotirosina; *NIS,* simportador de yoduro de sodio; *RE,* retículo endoplásmico; *RT_3,* triyodotironina inversa T_3; *T_3,* triyodotironina; *T_4,* tiroxina; *T_G,* tiroglobulina.



Tirosina

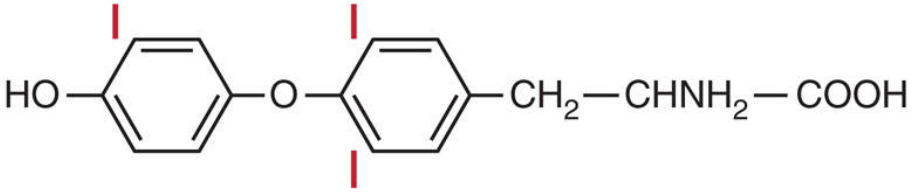


Monoyodotirosina



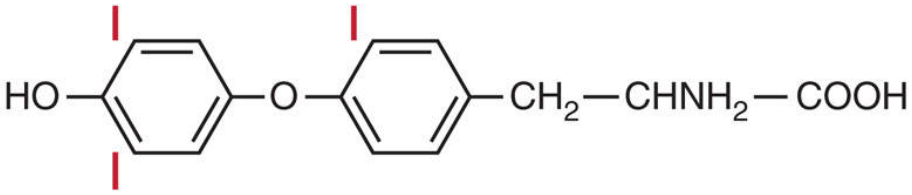
Diyodotirosina

Monoyodotirosina + diyodotirosina →



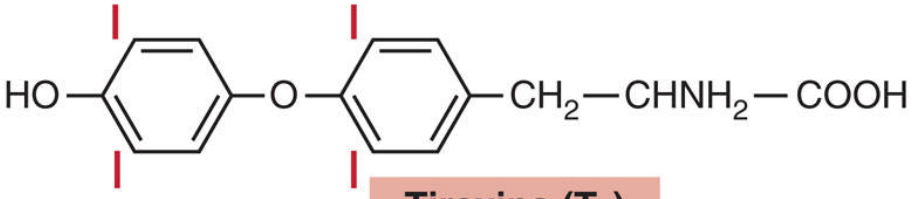
3,5,3'-triyodotironina (T_3)

Monoyodotirosina + diyodotirosina →



3,3',5'-triyodotironina (RT_3)

Diyodotirosina + diyodotirosina →



Tiroxina (T_4)

FIGURA 77-2 Química de la formación de tiroxina y triyodotironina.

Transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas (p. 944)

Las hormonas tiroideas están unidas a las proteínas plasmáticas

A su entrada en la sangre, la T_4 y la T_3 se unen a las proteínas plasmáticas, en particular a la *globulina fijadora de la tiroxina (TBG),* pero también a otras, como la *albúmina* o la *prealbúmina fijadora de la tiroxina.* Alrededor del 99,9% de la T_4 se une a las proteínas del plasma y menos del 0,1% se encuentra libre. La unión de T_3 a las proteínas del plasma es algo menor que la de T_4; sin embargo, menos del 1% corresponde a la hormona libre. En el caso de las hormonas tiroideas, los tejidos, donde estas ejercen sus efectos biológicos y se metabolizan, captan la hormona libre. Debido a esta fuerte unión a las proteínas plasmáticas, las semividas de T_4 y T_3 se prolongan considerablemente (6 días y 1 día, respectivamente).

Las alteraciones en los niveles plasmáticos de la globulina de unión a tiroxina no modifican la concentración de las hormonas tiroideas libres

Las reducciones (p. ej., en las enfermedades hepáticas y renales) o elevaciones (p. ej., durante la administración de estrógenos o el embarazo) de la TBG plasmática disminuyen o aumentan, respectivamente, la cantidad total de las hormonas tiroideas en el plasma, pero solo producen variaciones pasajeras en la concentración de las hormonas libres. Ello se debe al efecto de retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas libres sobre la secreción hipofisaria de tirotropina (TSH). Así, durante el embarazo, el descenso en la concentración de las hormonas tiroideas libres inducido por la elevación de TBG en el plasma causa una elevación compensadora de la secreción de TSH, que, a su vez, aumenta la

producción de hormonas tiroideas libres hasta que se alcanzan concentraciones plasmáticas normales de hormona libre. El aumento en la secreción de hormonas tiroideas prosigue hasta que se normalizan los valores plasmáticos de las hormonas libres. En ese momento, las cifras de TSH se encuentran normales debido a la retroalimentación, pero la concentración total de hormonas tiroideas está aumentada.

Casi toda la T_4 secretada por la glándula tiroidea se convierte en T_3

Aunque la T_4 sea la hormona tiroidea dominante secretada y circulante, gran cantidad de ella se desyoda en la posición 5' o 5 para dar T_3 y RT_3 en los tejidos periféricos. De hecho, casi toda la T_3 y RT_3 del plasma proviene de la T_4 circulante, que ha sido desyodada en los tejidos periféricos, y no de la secreción tiroidea. Como casi toda la T_4 que entra en las células se transforma en T_3 (y RT_3), y puesto que la T_3 celular posee más afinidad por los receptores de las hormonas tiroideas del núcleo que la T_4, esta última se ha considerado una prohormona de la T_3.

Funciones fisiológicas de las hormonas tiroideas (p. 944)

Las hormonas tiroideas alteran la transcripción de numerosos genes

Una vez que las hormonas tiroideas entran en la célula y se unen a los receptores nucleares del ADN, se produce una estimulación o inhibición de la transcripción de numerosos genes, que conlleva cambios en muchas enzimas modificadoras de la función celular. Las acciones de la T_3 son más rápidas y potentes que las de la T_4, porque la primera se une con menos fuerza a las proteínas del plasma y posee una mayor afinidad por los receptores nucleares. Dado que las hormonas tiroideas actúan, en parte, modificando la transcripción, para que se manifiesten la mayoría de sus efectos se necesitan unas horas; sus efectos pueden durar varios días.

Las hormonas tiroideas aumentan la actividad metabólica celular (p. 945)

Las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno y la producción de calor en casi todos los tejidos corporales. Las mitocondrias aumentan en tamaño y número, la superficie de la membrana mitocondrial se eleva y la actividad de las principales enzimas respiratorias se refuerza. Las hormonas tiroideas aumentan la actividad de la sodio-potasio-adenosina trifosfatasa asociada a la membrana, por lo que se cree que el mayor consumo de trifosfato de adenosina que comporta el mayor transporte de sodio contribuye al incremento del metabolismo inducido por las hormonas tiroideas.

Otros efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas (p. 946)

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y desarrollo normal

Las hormonas tiroideas son imprescindibles para muchos aspectos del crecimiento y desarrollo; contribuyen de forma decisiva al desarrollo del sistema óseo, los dientes, la epidermis y el sistema nervioso central. La velocidad de crecimiento de los niños hipotiroideos disminuye de manera notable. Uno de los efectos fundamentales de las hormonas tiroideas es fomentar el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central en la vida uterina y durante los primeros períodos de la vida posnatal. Si faltan hormonas tiroideas en ese momento, se produce un daño cerebral irreversible.

Muchos efectos de las hormonas tiroideas se deben a un incremento del metabolismo

Las hormonas tiroideas son responsables de las siguientes funciones:

- *Incremento de la termogenia y de la sudoración.* El flujo sanguíneo cutáneo aumenta por la necesidad de eliminar el calor.
- *Incremento de la frecuencia y profundidad de la respiración* debido al mayor consumo de oxígeno.
- *Incremento del gasto cardíaco* por el aumento del metabolismo y la utilización de oxígeno por los tejidos, que determina una vasodilatación local. El aumento del gasto cardíaco comporta elevaciones del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca, en parte porque las hormonas tiroideas poseen efectos directos o indirectos en el corazón, que aceleran la frecuencia cardíaca y potencian la fuerza contráctil.
- *Incremento de la presión diferencial, pero no de la presión arterial media.* Al elevarse el gasto cardíaco (volumen sistólico) y disminuir las resistencias vasculares periféricas, se eleva la presión arterial sistólica y disminuye la diastólica, con lo que aumenta la presión diferencial, pero la presión arterial media no suele modificarse.

- *Incremento en la utilización de los sustratos energéticos.* La mayor actividad metabólica depende de la oxidación de los sustratos metabólicos. Las hormonas tiroideas aumentan la utilización con fines energéticos de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Si no se aumenta suficientemente la ingestión de alimentos, disminuyen las grasas y las proteínas corporales, y se produce un adelgazamiento. A pesar de que las hormonas tiroideas fomentan la lipólisis de los triglicéridos y aumentan las cifras plasmáticas de los ácidos grasos libres, también reducen los valores circulantes del colesterol. Esta acción obedece a una mayor síntesis de receptores de las lipoproteínas de baja densidad en el hígado, con el consiguiente incremento en la retirada del colesterol circulante, en la secreción en la bilis y, posteriormente, de la excreción en las heces.
- *Incremento en los requisitos de vitaminas.* Las hormonas tiroideas aceleran la velocidad de las reacciones metabólicas, de modo que se necesitan más vitaminas; el exceso de hormonas tiroideas puede generar carencias vitamínicas.
- *Incremento de la motilidad gástrica.* Además de un aumento del apetito y de la ingestión de alimentos, las hormonas tiroideas incrementan la secreción de jugos digestivos y la motilidad del sistema gastrointestinal. A menudo, el hipertiroidismo produce diarrea, mientras que la carencia de hormonas tiroideas puede provocar estreñimiento.

Las hormonas tiroideas poseen efectos excitadores del sistema nervioso

Las hormonas tiroideas potencian la vigilia, la alerta y la capacidad de respuesta a los estímulos; asimismo, aumentan la velocidad y la amplitud de los reflejos nerviosos periféricos y potencian la memoria y la capacidad de aprendizaje.

Regulación de la secreción de hormonas tiroideas (p. 948)

La tirotropina es la principal reguladora de la secreción de hormonas tiroideas

Para mantener normal la actividad metabólica del organismo hay que regular los valores plasmáticos libres de las hormonas tiroideas. La *tirotropina* (TSH) es la principal reguladora de la secreción de hormonas tiroideas. La *hormona liberadora de tirotropina* (TRH) aumenta la secreción de TSH en la hipófisis, mientras que la T_4 y la T_3 circulantes la inhiben mediante retroalimentación negativa. A pesar de cierta retroalimentación sobre el hipotálamo, que modifica la secreción de TRH, la retroalimentación predominante tiene lugar en la hipófisis. Como la T_4 se desyoda hacia T_3 en la hipófisis, parece que la T_3 es la efectora final que media en la retroalimentación negativa.

La tirotropina fomenta la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas

La unión de la TSH a sus receptores de la membrana celular de la tiroides activa la *adenilato ciclasa,* de modo que el *monofosfato de adenosina cíclico* media, al menos, en algunas acciones de la TSH. Un efecto inmediato de la TSH es estimular la endocitosis del coloide, la proteólisis de la tiroglobulina y la liberación de la T_4 y la T_3 hacia la circulación. Además, la TSH estimula los pasos de síntesis de las hormonas tiroideas, entre ellos el atrapamiento de yoduro, la yodación y el acoplamiento para dar las hormonas tiroideas.

La tirotropina ejerce efectos crónicos que fomentan el crecimiento de la glándula tiroidea

Los efectos crónicos de la TSH comprenden un aumento del flujo sanguíneo por la glándula tiroidea y la inducción de hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares. Si se prolonga la estimulación de la TSH, la tiroides aumenta de tamaño y se produce *bocio.* Sin TSH, la glándula sufre una importante atrofia.

Efectos del frío y otros estímulos neurógenos en la hormona liberadora de la tirotropina y la hormona estimulante de la tiroides

Uno de los estímulos más conocidos del aumento de secreción de TRH es la exposición al frío. Este efecto se debe a la excitación de los centros hipotalámicos para el control de la temperatura corporal. Las neuronas de TRH en el núcleo paraventricular también reciben aferencias de las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo que regulan el equilibrio energético. Un ayuno prolongado reduce la secreción de TRH, TSH y hormonas tiroideas, con lo que contribuye a un descenso de la tasa metabólica y la conservación de energía cuando escasea el alimento.

Enfermedades de la tiroides (p. 950)

La enfermedad de Graves es la forma más habitual de hipertiroidismo

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmunitaria en la que se forman anticuerpos, denominados *inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides,* contra los receptores tiroideos de la TSH, que se unen a los receptores y producen los mismos efectos que la estimulación de la TSH. La consecuencia es el bocio y la secreción de grandes cantidades de hormonas tiroideas. Se producen algunas variaciones previsibles: 1) incremento del metabolismo; 2) intolerancia al calor y sudoración; 3) aumento del apetito, pero con adelgazamiento; 4) palpitaciones y taquicardia; 5) nerviosismo y labilidad emocional; 6) debilidad muscular, y 7) cansancio, aunque incapacidad para dormir. En la enfermedad de Graves disminuye la secreción hipofisaria de TSH por la retroalimentación ejercida por los altos niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas.

Muchos de los efectos del hipotiroidismo son antagónicos a los del hipertiroidismo

Aunque el hipotiroidismo se debe a diversas causas, a menudo se produce por una destrucción autoinmunitaria de la tiroides *(enfermedad de Hashimoto).* En general, los síntomas se oponen a los del hipertiroidismo: 1) disminución del metabolismo; 2) intolerancia al frío y disminución de la sudoración; 3) incremento de peso sin aumento del aporte calórico; 4) bradicardia; 5) retraso de los movimientos, habla y pensamientos, y 6) letargia y somnolencia. Los mucopolisacáridos se acumulan en los espacios intersticiales, lo que produce un edema no foveolar referido como *mixedema,* término utilizado como sinónimo de hipotiroidismo del adulto. Si se produce un hipotiroidismo grave en la vida intrauterina o durante la lactancia, aparece un retraso mental irreversible y se altera el crecimiento. Cuando se preserva el eje hipotálamo-hipófisis, el

hipotiroidismo va acompañado de un incremento en los valores plasmáticos de la TSH como consecuencia de la retroalimentación.

El hipotiroidismo también se asocia a bocio. En ciertas regiones del mundo, el aporte alimentario de yodo es deficitario, por lo que disminuye la secreción de hormonas tiroideas. Muchas personas de estas regiones presentan un aumento de tamaño de la tiroides, o *bocio endémico,* porque los valores plasmáticos elevados de la TSH estimulan la glándula. La costumbre de añadir yodo a la sal de mesa ha reducido la incidencia de bocio endémico en muchas regiones del mundo.

Capítulo 78: Hormonas corticosuprarrenales

La glándula suprarrenal consta de dos porciones principales: 1) una *médula interna,* relacionada funcionalmente con el sistema nervioso simpático, que secreta *adrenalina* y *noradrenalina,* y 2) una *corteza externa,* que secreta *corticoesteroides.* Los principales corticoesteroides de la corteza suprarrenal son los siguientes:

- *Mineralocorticoides,* que tienen importantes efectos sobre el balance de sodio y potasio.
- *Glucocorticoides,* que modifican el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas.
- *Hormonas sexuales,* que en su mayoría *andrógenos débiles,* que contribuyen a las características sexuales secundarias.

La secreción suprarrenal de mineralocorticoides y glucocorticoides resulta esencial para la vida. La corteza suprarrenal secreta normalmente pequeñas cantidades de hormonas sexuales, con un efecto mínimo sobre la función reproductora.

Química de la secreción corticosuprarrenal (p. 955)

La corteza suprarrenal tiene tres capas diferentes.

- La *zona glomerular,* o externa, es bastante delgada y representa el lugar exclusivo de la enzima *aldosterona sintasa* (fig. 78-1). El producto de secreción principal de la zona glomerular es la *aldosterona,* el mineralocorticoide más importante. La *angiotensina II* y el *potasio* son los principales reguladores de la secreción de aldosterona. Las elevaciones crónicas de la concentración plasmática de la angiotensina II, que ocurren, por ejemplo, cuando disminuye el sodio, producen hipertrofia e hiperplasia, pero solo de las células de la zona glomerular. Dado que esta zona carece de la enzima *17-hidroxilasa* (v. fig. 78-1), no puede sintetizar cortisol ni hormonas sexuales.
- La *zona fascicular,* o intermedia, es la más ancha; secreta los glucocorticoides *cortisol* (el glucocorticoide principal) y *corticosterona.* Esta zona también secreta pequeñas cantidades de hormonas sexuales. La *hormona adrenocorticótropa (ACTH, corticotropina)* es la reguladora más importante de la secreción de cortisol.
- La *zona reticular,* o interna, secreta las hormonas sexuales y algunos glucocorticoides; como la zona fascicular, es estimulada por la ACTH. El exceso crónico de ACTH produce hipertrofia e hiperplasia de las dos zonas internas de la corteza suprarrenal. Los andrógenos suprarrenales más prevalentes son la *deshidroepiandrosterona* y la *androstenodiona.*

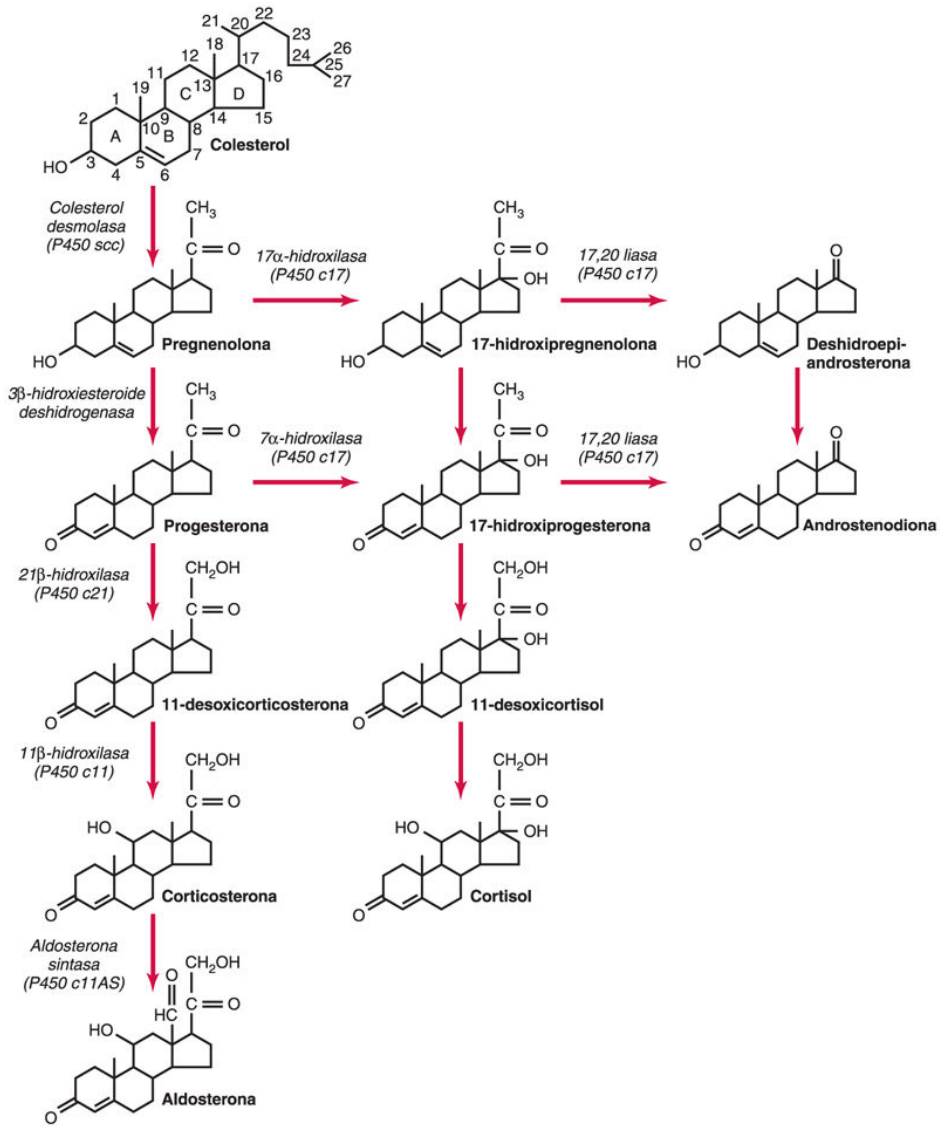


FIGURA 78-1 Biosíntesis hormonal en la corteza suprarrenal. Los citocromos P450 representan una familia de enzimas que oxidan los esteroides en la corteza suprarrenal.

Las hormonas corticosuprarrenales se sintetizan a partir del colesterol

Casi todo el colesterol de las células corticosuprarrenales es captado de la circulación y posteriormente esterificado y almacenado en gotitas lipídicas. Una vez que el colesterol entra en la célula, es transportado a las mitocondrias, donde se escinde bajo la acción de la *colesterol desmolasa* para formar *pregnenolona;* esta es la etapa que

limita la velocidad de formación de esteroides suprarrenales (v. fig. 78-1). Los reguladores de los principales productos hormonales (aldosterona y cortisol) estimulan este paso inicial en la biosíntesis de los esteroides en las tres zonas de la corteza suprarrenal. La conversión del colesterol en pregnenolona y todas las etapas sucesivas de la síntesis de las hormonas corticosuprarrenales tienen lugar en el *retículo endoplásmico* o en las *mitocondrias.* No todos los compuestos ilustrados en la figura 78-1 se producen en las tres zonas de la corteza suprarrenal.

Las hormonas corticosuprarrenales se transportan unidas a las proteínas plasmáticas

Del 90 al 95% del cortisol plasmático se une a las proteínas del plasma, principalmente a la *transcortina o globulina fijadora de los corticoesteroides.* El cortisol posee una semivida prolongada (de 60 a 90 min) como consecuencia de su elevada unión a las proteínas del plasma. La corticosterona se une en menor medida a estas proteínas que el cortisol, y su semivida se aproxima a 50 min. La aldosterona se liga todavía menos a las proteínas del plasma y, en consecuencia, su semivida solo llega a unos 20 min.

Las hormonas corticosuprarrenales se metabolizan en el hígado. El cortisol y la aldosterona se metabolizan principalmente en el hígado y luego se conjugan con el *ácido glucurónico*

Estos conjugados inactivos son fácilmente solubles en el plasma y no se unen a sus proteínas. Una vez liberados a la circulación, se excretan con facilidad a través de la orina. La velocidad de inactivación de las hormonas corticosuprarrenales disminuye en las hepatopatías.

Funciones de los mineralocorticoides: aldosterona (p. 958)

La aldosterona es el principal mineralocorticoide secretado por la corteza suprarrenal

La aldosterona lleva a cabo casi el 90% de la actividad mineralocorticoide de las hormonas corticosuprarrenales. Casi todo el resto de la actividad mineralocorticoide se debe a: 1) la *desoxicorticosterona,* que posee un 3% de la actividad mineralocorticoide de la aldosterona y se secreta con un ritmo similar, y 2) el *cortisol,* un glucocorticoide con una débil actividad mineralocorticoide, presente en condiciones normales en el plasma en concentraciones casi 2.000 veces las de la aldosterona. El cortisol puede unirse con gran afinidad a los receptores mineralocorticoides. Sin embargo, las células epiteliales renales expresan la enzima *11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2,* que convierte el cortisol en cortisona, la cual no se une con avidez a los receptores mineralocorticoides y, por tanto, el cortisol normalmente no ejerce efectos mineralocorticoides potentes *in vivo.* Cuando existe un defecto congénito de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa o esta se inhibe (p. ej., durante la ingestión excesiva de regaliz), el cortisol puede ejercer efectos mineralocorticoides importantes.

La aldosterona aumenta la reabsorción renal de sodio y la secreción de potasio

La aldosterona y otros mineralocorticoides actúan sobre la porción distal de la nefrona, en particular las células principales de los túbulos y conductos colectores, aumentando la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Estos efectos ocurren después de que la aldosterona se una a los receptores intracelulares y tenga lugar la síntesis posterior de proteínas, incluida la *adenosina trifosfatasa sodio-potasio* de la *membrana basolateral* y las *proteínas de los canales* de sodio

y potasio en la *membrana apical.* Con el incremento en la actividad de la adenosina trifosfatasa sodio-potasio, el sodio de las células tubulares es bombeado a la sangre y se intercambia por potasio. A continuación, el potasio se difunde a la orina tubular. A medida que se reabsorbe el sodio por efecto de la aldosterona, aumenta la secreción tubular de iones potasio. La aldosterona también estimula la secreción de iones hidrógeno, que se intercambian por sodio, en las *células intercaladas* de los túbulos colectores corticales. Para que ocurran las acciones tubulares de la aldosterona se requiere la síntesis de proteínas, lo que explica la latencia de unos 60 min entre la exposición a la aldosterona y el comienzo de sus efectos.

La aldosterona modifica el transporte de los electrólitos en órganos distintos de los riñones

La aldosterona se une a los receptores mineralocorticoides de las células epiteliales, diferentes a los renales. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio en el colon y fomenta la excreción de potasio con las heces. De forma análoga, la aldosterona posee un efecto sobre las glándulas sudoríparas y salivales, puesto que reduce el cociente sodio/potasio en las secreciones respectivas.

Reguladores de la secreción de aldosterona: angiotensina II y potasio (p. 961)

La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona

La *angiotensina II* estimula directamente las células de la zona glomerular para que secreten aldosterona. El control de la secreción de aldosterona por la angiotensina II está íntimamente asociado a la regulación del volumen extracelular y de la presión arterial (v. capítulos 28 y 30). El sistema renina-angiotensina se activa en presencia de hipovolemia e hipotensión; los valores plasmáticos elevados de angiotensina II estimulan la secreción de aldosterona. A su vez, la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio en la porción distal de la nefrona; en cuanto la retención de líquidos restaura el

volumen de los líquidos corporales y la presión arterial a la normalidad, desaparece el estímulo para la activación del sistema renina-angiotensina y la secreción de aldosterona desciende hasta los valores basales. En consecuencia, la actividad del sistema renina-angiotensina se relaciona de manera inversa con el aporte dietético de sodio.

El potasio estimula la secreción de aldosterona

Las células de la zona glomerular son sensibles a las pequeñas variaciones en la concentración plasmática de potasio y la aldosterona desempeña una misión fundamental para eliminar el potasio ingerido y regular, mediante retroalimentación, la concentración plasmática de potasio (v. capítulos 28 y 30). Los aumentos en la concentración plasmática de potasio elevan la secreción de aldosterona, que, a su vez, estimula la secreción tubular de potasio. Conforme la concentración plasmática de potasio disminuye hasta cifras normales, desaparece el estímulo para la secreción de aldosterona. Cuando la concentración plasmática de potasio disminuye, ocurre una secuencia antagónica de acontecimientos.

La corticotropina ejerce una función permisiva en la regulación de la secreción de aldosterona

Mientras las cifras plasmáticas de ACTH se mantengan normales, la capacidad de respuesta de la zona glomerular a los principales elementos reguladores, la angiotensina II y el potasio, se preserva. En cambio, cuando existe una deficiencia crónica de ACTH, disminuye la respuesta de la aldosterona a la angiotensina II y al potasio. Los niveles plasmáticos elevados de ACTH, que se acentúan de manera aguda durante el estrés, estimulan la secreción de aldosterona; no obstante, en los estados de exceso crónico de ACTH (p. ej., enfermedad de Cushing), no se perpetúa el hiperaldosteronismo.

Factores adicionales que influyen en la secreción de aldosterona

El *aumento de la concentración de iones sodio* en el líquido extracelular *reduce ligeramente* la secreción de aldosterona. El *aumento del péptido natriurético auricular,* una hormona secretada por el corazón cuando se estiran células específicas de las aurículas cardíacas (v. capítulo 28), *reduce* la secreción de aldosterona. Estos dos factores pueden desempeñar un papel importante en la supresión de la aldosterona y contribuyen a la natriuresis cuando existe un exceso de sodio y la expansión del volumen de líquidos corporales. Sin embargo, sus efectos en la secreción de aldosterona son mucho menos potentes que los efectos de la angiotensina II.

Funciones de los glucocorticoides (p. 962)

El cortisol es el glucocorticoide principal secretado por la corteza suprarrenal

Más del 95% de la actividad glucocorticoide ejercida por las hormonas corticosuprarrenales se debe al cortisol; casi todo el resto, a la corticosterona. La mayoría de los efectos del cortisol están mediados por su unión a los receptores intracelulares de los tejidos efectores y la inducción o represión de la transcripción génica, que altera la síntesis de las enzimas reguladoras de la función celular.

El cortisol posee efectos múltiples sobre el metabolismo

Cuando la secreción de glucocorticoides es excesiva o en el caso de una insuficiencia suprarrenal, se producen alteraciones importantes del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Algunos de los efectos metabólicos del cortisol resultan permisivos, ya que no inicia por sí mismo los cambios, si bien su presencia, en concentraciones plasmáticas normales, facilita determinados procesos metabólicos. El cortisol ejerce los siguientes efectos metabólicos:

- *Disminución de los depósitos de proteína de los tejidos extrahepáticos.* El cortisol reduce la captación de aminoácidos e impide la síntesis de proteínas en el músculo y otros tejidos extrahepáticos; simultáneamente, aumenta la descomposición de las proteínas. El resultado de estos *efectos catabólicos* y *antianabólicos* del cortisol es una tendencia al aumento de los aminoácidos en la sangre; estos son captados por el hígado y transformados en glucosa y proteínas, incluidas las enzimas gluconeogénicas.

- *Tendencia al aumento en la concentración sanguínea de la glucosa por dos vías.* En primer lugar, el cortisol aumenta la producción de glucosa, aumentando la *gluconeogenia.* Las proteínas, movilizadas desde los tejidos periféricos, se transforman dentro del hígado en glucosa y glucógeno. Al mantener las reservas de glucógeno, el cortisol hace que otras hormonas glucolíticas, como la adrenalina y el glucagón, movilicen la glucosa en los momentos de demanda, como sucede entre las comidas. La segunda vía por la que el cortisol tiende a aumentar la glucemia consiste en alterar la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos; el cortisol posee un *efecto antiinsulínico* en tejidos como el músculo y el tejido adiposo, y altera la capacidad y utilización energética de la glucosa. Como sucede con la hormona del crecimiento, el cortisol puede ser una hormona *diabetógena* porque tiende a incrementar la concentración sanguínea de glucosa.
- *Movilización determinante de ácidos grasos a partir del tejido adiposo.* A pesar de su efecto lipolítico débil, los valores normales de cortisol ejercen un efecto permisivo de la movilización de ácidos grasos durante el ayuno. En estas condiciones, el cortisol permite a otras hormonas lipolíticas, como la adrenalina y la hormona del crecimiento, movilizar los ácidos grasos de los depósitos lipídicos.

El aumento de la secreción de cortisol resulta importante para la resistencia al estrés

El estrés físico o mental aumenta la secreción de ACTH que, a su vez, estimula la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal. No está del todo claro de qué manera el hipercortisolismo media en esta respuesta, pero el importante aumento de la secreción de cortisol que acontece en respuesta a muchos factores estresantes resulta esencial para la supervivencia. Los pacientes con disfunción suprarrenal, que reciben dosis de mantenimiento de los esteroides,

precisan una cantidad adicional de corticoides durante las épocas de estrés.

Las dosis farmacológicas de glucocorticoides poseen efectos antiinflamatorio y antialérgico, y suprimen la respuesta inmunitaria

Las dosis elevadas de glucocorticoides disminuyen la *respuesta inflamatoria* a los traumatismos tisulares, proteínas extrañas o infecciones a través de diversos efectos:

- La *inhibición de la fosfolipasa* disminuye la síntesis de *ácido araquidónico,* precursor de los *leucotrienos, prostaglandinas* y *tromboxanos,* que son mediadores de la respuesta inflamatoria local caracterizada por la dilatación de los capilares, el aumento de la permeabilidad capilar y la migración de los leucocitos hacia la zona de lesión tisular.
- La *estabilización de las membranas lisosómicas* reduce la liberación de las enzimas proteolíticas por las células dañadas.
- La *supresión del sistema inmunitario* es el resultado de una menor producción de linfocitos T y de anticuerpos que contribuyen al proceso inflamatorio.
- *Inhibición de la actividad fibroblástica.*

Regulación de la secreción de cortisol por la corticotropina (p. 966)

La corticotropina estimula la secreción de cortisol

La secreción de cortisol está sujeta a la regulación del eje hipotálamo-hipófisis: *hormona liberadora de corticotropina (CRH)*-ACTH. La liberación de corticotropina (ACTH) por la hipófisis depende de la CRH. En cuanto se secreta ACTH a la sangre, actúa rápidamente sobre las dos zonas internas de la corteza suprarrenal, principalmente sobre la *zona fascicular,* lo que produce un

incremento de la secreción de cortisol. Este efecto de la ACTH se obtiene aumentando la conversión de colesterol hacia pregnenolona y está mediado por el segundo mensajero *monofosfato de adenosina cíclico.* La estimulación crónica de la corteza suprarrenal por la ACTH produce hipertrofia e hiperplasia de las zonas fascicular y reticular, y aumenta la síntesis de diversas enzimas, que transforman el colesterol en el producto final cortisol. En los estados de exceso crónico de ACTH, como en el síndrome de Cushing, se produce un incremento sostenido en la secreción de cortisol y de andrógenos suprarrenales.

Las concentraciones sanguíneas de cortisol libre (no ligado) son controladas mediante retroalimentación negativa. El aumento de los niveles plasmáticos de cortisol reduce la secreción de ACTH a través de su efecto directo sobre la hipófisis y de la inhibición indirecta de la liberación de CRH por el hipotálamo. La secreción de cortisol alcanza el máximo en las primeras horas de la mañana y el mínimo en las últimas de la tarde, dado que la secreción de ACTH sigue un *ritmo diurno* o *circadiano* motivado por cambios en la frecuencia y duración de los impulsos secretores de CRH procedentes del hipotálamo. Debido a estas variaciones cíclicas en la secreción de cortisol, las concentraciones plasmáticas de cortisol solo resultan representativas si se expresan según la hora del día en que se extrae la muestra de sangre.

El estrés aumenta la secreción de corticotropina

Diversos factores físicos y mentales de estrés estimulan las células neuroendocrinas del hipotálamo para que secreten CRH; el resultado es un aumento en la secreción de la ACTH, que estimula la liberación de cortisol. En los estados de estrés, el efecto inhibidor del cortisol sobre la secreción de ACTH no basta para contrarrestar las aferencias neurales adicionales que alcanzan las células neuroendocrinas y fomentan la secreción de CRH. Por tanto, los valores plasmáticos de la ACTH se elevan.

Andrógenos suprarrenales (p. 969)

Los *andrógenos suprarrenales deshidroepiandrosterona* y *androstenodiona* se secretan en cantidades importantes, pero poseen una acción androgénica muy débil. De aquí que las concentraciones plasmáticas normales de estas hormonas surtan muy poco efecto sobre las características sexuales secundarias, principalmente de los hombres, cuyos testículos producen grandes cantidades de testosterona, el andrógeno más potente. Los andrógenos suprarrenales de la mujer son responsables de la aparición del vello púbico y axilar. Casi toda la actividad androgénica de las hormonas suprarrenales se debe a la transformación de los andrógenos suprarrenales en testosterona en los tejidos periféricos.

Cuando se secretan cantidades excesivas de andrógenos suprarrenales, como sucede en el síndrome de Cushing, puede producirse una virilización manifiesta del hombre y de la mujer. La ACTH estimula la secreción de los andrógenos suprarrenales.

Anomalías de la secreción corticosuprarrenal (p. 969)

El aumento en los niveles plasmáticos de los glucocorticoides (cortisol) produce el síndrome de Cushing

La secreción excesiva de cortisol puede ser producida por un tumor suprarrenal, un tumor hipofisario que secrete grandes cantidades de ACTH y produzca una hiperplasia suprarrenal bilateral *(síndrome de Cushing),* o un tumor de los pulmones u otros tejidos *(un tumor ectópico)* que secreten grandes cantidades de ACTH y produzcan hiperplasia bilateral. Cuando el síndrome de Cushing es secundario al exceso en la secreción de ACTH por la adenohipófisis, esta afección se conoce como *enfermedad de Cushing.* El síndrome de Cushing también puede deberse a la administración de grandes cantidades de glucocorticoides por vía exógena.

Los síntomas del síndrome de Cushing son los siguientes:

- Movilización de la grasa desde las extremidades hasta el abdomen, la cara y la región supraclavicular.
- Hipertensión e hipopotasemia producidas por los valores plasmáticos elevados de cortisol y 11-desoxicorticosterona (secretados en exceso).
- Disminución de las proteínas, con la consiguiente debilidad muscular, pérdida del tejido conjuntivo y adelgazamiento de la piel (causante de las estrías purpúreas), y alteración del crecimiento infantil.
- Osteoporosis y fracturas vertebrales secundarias a los efectos directos sobre los huesos, la disminución de la absorción intestinal de calcio (efecto antivitamina D) y el aumento de la tasa de filtración glomerular y la excreción renal de calcio.

- Alteración de la respuesta a las infecciones por la supresión del sistema inmunitario.
- Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, hiperglucemia e incluso diabetes mellitus resistente a la insulina.
- Efectos masculinizantes si se secreta un exceso de andrógenos suprarrenales.

El síndrome de Conn (aldosteronismo primario) está causado por un tumor de la zona glomerular

Si hay un tumor en esta zona, que produce grandes cantidades de aldosterona, las manifestaciones más características son la hipertensión y la hipopotasemia. En general, la hipertensión es bastante leve, porque solo ocurre un pequeño aumento del volumen extracelular debido al «escape de sodio» (v. capítulos 28 y 30). La hipertensión y la hipopotasemia se exacerban con el aumento del aporte de sodio. Dados la expansión en el volumen extracelular y el aumento de la presión arterial, la actividad plasmática de la renina se suprime. El descenso del potasio en el síndrome de Conn reduce la capacidad de concentración de los riñones, produce poliuria, y ocasiona debilidad muscular y alcalosis metabólica.

La enfermedad de Addison está causada por una secreción disminuida de hormonas corticosuprarrenales

La destrucción de la corteza puede obedecer a enfermedades autoinmunitarias, tuberculosis o cáncer. Estos procesos suelen ocurrir de forma gradual y determinan una reducción progresiva de la función glucocorticoide y mineralocorticoide. El resultado de la menor secreción de cortisol es un incremento compensador en la secreción de ACTH, que produce *hiperpigmentación.* La enfermedad de Addison se caracteriza por *deficiencia de mineralocorticoides y glucocorticoides.*

Deficiencia de mineralocorticoides (p. 969)

- Pérdidas excesivas de sodio, hipovolemia, hipotensión y aumento de la actividad plasmática de la renina.
- Retención excesiva de potasio e hiperpotasemia.
- Acidosis leve.

Deficiencia de glucocorticoides (p. 969)

- Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas que producen debilidad muscular, hipoglucemia del ayuno y utilización anómala de las grasas como sustrato energético.
- Pérdida del apetito y adelgazamiento.
- Escasa tolerancia al estrés. La imposibilidad para secretar más cortisol durante el estrés da lugar a las *crisis addisonianas,* que pueden culminar en la muerte si no se administran dosis suplementarias de hormonas corticosuprarrenales.

Capítulo 79: Insulina, glucagón y diabetes mellitus

Además de sus funciones digestivas, el páncreas secreta *insulina* y *glucagón,* hormonas fundamentales para el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. El páncreas segrega también otras hormonas como la *amilina,* la *somatostatina* y el *polipéptido pancreático,* aunque sus funciones no están bien establecidas. En este capítulo se expondrán las funciones fisiológicas de la insulina y el glucagón, así como la fisiopatología de las enfermedades causadas por la anómala secreción o actividad de estas hormonas, prestando una especial atención a la diabetes mellitus.

Química, síntesis y metabolismo de las hormonas pancreáticas (p. 973)

La insulina y el glucagón se sintetizan en los islotes de Langerhans

El páncreas se compone de dos tipos principales de tejido: 1) los *ácinos,* que segregan jugos digestivos al duodeno a través del conducto pancreático (función exocrina), y 2) los *islotes de Langerhans,* que secretan insulina y glucagón a la sangre (función endocrina). Los seres humanos cuentan con 1 a 2 millones de islotes de Langerhans, que contienen, al menos, cuatro clases diferentes de células.

- Las *células* β representan el 60% de la totalidad y segregan *insulina y amilina.*
- Las *células* α componen un 25% y suponen la fuente del *glucagón.*
- Las *células* δ segregan *somatostatina.*
- Las *células PP* segregan el *polipéptido pancreático.*

La secreción de las hormonas pancreáticas a la vena porta a través de la vena pancreática aporta muchas más hormonas pancreáticas al hígado que a los tejidos periféricos, en consonancia con los efectos metabólicos fundamentales de la insulina y del glucagón sobre el hígado. Las funciones fisiológicas de la *somatostatina* y del *polipéptido pancreáticos* no se han establecido aún.

La insulina y el glucagón se sintetizan como grandes preprohormonas

Las preprohormonas sintetizadas se escinden en el retículo endoplásmico para formar *prohormonas* que se empaquetan, dentro del aparato de Golgi, en gránulos y luego se escinden, en su mayoría, hacia la hormona libre y fragmentos peptídicos. En el caso

de las *células β,* la *insulina* y el *péptido de conexión (C)* (que conecta las dos cadenas peptídicas de la insulina) se liberan en cantidades equimoleculares hacia la sangre circulante. Los valores del péptido C se miden con radioinmunoanálisis y se usan para valorar la función de la célula β en los pacientes diabéticos tratados con insulina.

La insulina es un polipéptido que contiene dos cadenas de aminoácidos (21 y 30 aminoácidos, respectivamente), conectados por puentes disulfuro. El glucagón es un polipéptido de cadena recta formado por 29 aminoácidos. La insulina y el glucagón circulan sin unirse a proteínas transportadoras y poseen una semivida breve, de 5 a 10 min. Casi la mitad de la insulina y del glucagón de la vena porta se metaboliza durante el primer paso por el hígado; la mayoría de las hormonas restantes se metabolizan en los riñones.

La insulina y sus efectos metabólicos (p. 973)

La insulina es una hormona asociada a la abundancia de energía

Cuando se produce un aflujo de nutrientes hacia la sangre, se secreta insulina para que estos nutrientes sean utilizados por los tejidos en la producción de energía y en el anabolismo; además, la insulina propicia el almacenamiento del exceso de nutrientes para su uso posterior cuando escasee el suministro energético. En presencia de insulina aumentan las reservas de hidratos de carbono, grasas y proteínas. La insulina posee acciones rápidas (p. ej., incremento de la captación celular de glucosa, aminoácidos y potasio), intermedias (p. ej., estimulación de la síntesis de proteínas, inhibición de la descomposición de proteínas, activación e inactivación de las enzimas) y lentas (p. ej., aumento de la transcripción) sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, que suceden en cuestión de segundos, minutos y horas, respectivamente.

Casi todas las acciones de la insulina se deben a la autofosforilación de los receptores

Las señales de la insulina se transducen a través de la *autofosforilación* de los dominios intracelulares de su propio receptor (fig. 79-1). El receptor de insulina es un tetrámero compuesto por *dos subunidades* α, situadas fuera de la membrana celular, y *dos subunidades* β, que penetran en la membrana celular y sobresalen hacia el citoplasma. Cuando la insulina se une a la subunidad α del receptor, se desencadena una actividad *tirosina cinasa* en las subunidades β, que produce la autofosforilación de los residuos de tirosina de estas subunidades β. El resultado es una fosforilación de otras proteínas y enzimas intracelulares que median en multitud de respuestas.

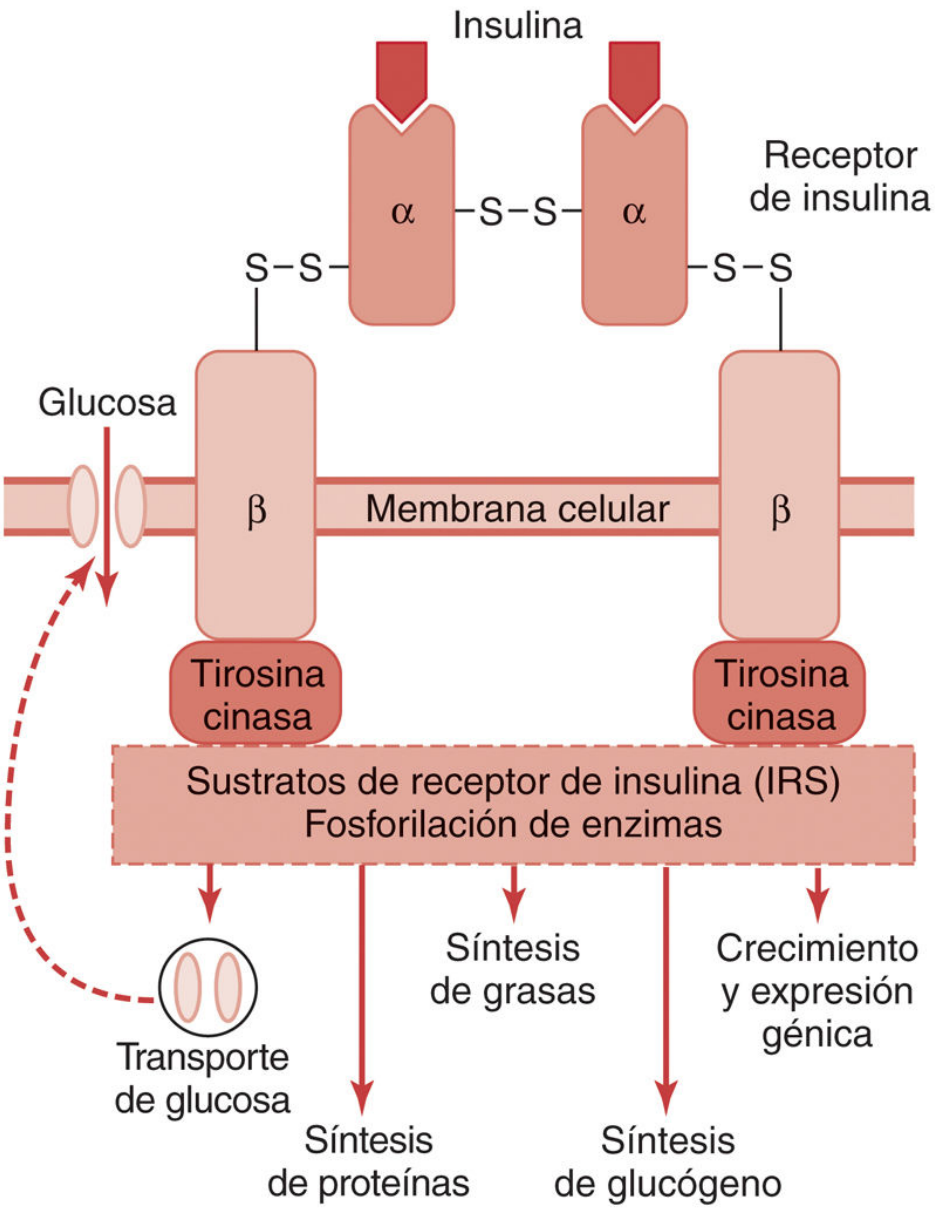


FIGURA 79-1 Esquema del receptor de insulina. La insulina se une a la subunidad α de su receptor, lo que provoca autofosforilación de la subunidad β del receptor, que a su vez induce actividad de la tirosina cinasa. Así se inicia una cascada de fosforilación celular que aumenta o disminuye la actividad de las enzimas, lo que incluye sustratos de receptor de la insulina que median en los efectos en el metabolismo de la glucosa, las grasas y las proteínas. Por ejemplo, los transportadores de la glucosa se desplazan a la membrana celular para facilitar la entrada de glucosa en la célula.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (p. 975)

La insulina favorece la captación y el metabolismo musculares de la glucosa

Un efecto fundamental de la insulina sobre el músculo es la facilitación de la difusión de la glucosa hacia las células aumentando la cantidad del *transportador de glucosa 4 (GLUT4)* en la membrana celular mediante su translocación a partir de la reserva citoplásmica de vesículas. La glucosa, transportada en mayor cantidad a las células musculares, experimenta glucólisis y oxidación y se almacena como glucógeno. Dado que la entrada de glucosa en las células musculares depende enormemente de la insulina, su captación se restringe al período posprandial, en el que se segrega insulina, o a los períodos de ejercicio, cuando aumenta la translocación de GLUT4 en la membrana celular y la captación de la glucosa en el músculo esquelético no depende de la insulina.

La insulina fomenta la captación y el almacenamiento de la glucosa en el hígado e inhibe su producción

Además, la insulina ejerce las siguientes funciones en el hígado:

- *Aumenta el flujo de glucosa hacia las células.* Este aumento del flujo se logra induciendo la *glucocinasa,* que refuerza la fosforilación de glucosa hacia glucosa-6-fosfato.
- *Aumenta la síntesis de glucógeno, activando la glucógeno sintasa* (y aumentando también la captación de glucosa).
- *Dirige el flujo de glucosa hacia la glucólisis, aumentando la actividad de las enzimas glucolíticas esenciales* (p. ej., fosfofructocinasa y piruvato cinasa).
- *Disminuye la producción hepática de glucosa.* En primer lugar, la insulina altera la *glucogenólisis,* al inhibir la *glucógeno fosforilasa.* En segundo lugar, la insulina disminuye la salida de glucosa del hígado, inhibiendo la *glucosa-6-fosfatasa.* En tercer término, la insulina inhibe la *gluconeogenia,* reduciendo

la captación de aminoácidos por el hígado (v. exposición sobre los efectos en el metabolismo de las proteínas) y también la actividad de los niveles de las principales *enzimas gluconeogénicas* (p. ej., piruvato carboxilasa y fructosa-1,6-difosfatasa).

- *Estimula la síntesis de ácidos grasos* por dos caminos. En primer lugar, la insulina aumenta el flujo de glucosa hacia el piruvato (glucólisis) y su conversión ulterior en *acetil coenzima A (acetil-CoA).* En segundo lugar, la insulina estimula la *acetil-CoA carboxilasa,* que transforma la acetil-CoA en malonil-CoA, que es el paso que limita la velocidad de la síntesis de los ácidos grasos.

La insulina facilita la entrada de glucosa en las células del tejido adiposo

Los acontecimientos se parecen mucho a la captación de la glucosa por las células musculares, pues aumentan los transportadores de glucosa en la membrana celular. Luego, el metabolismo de la glucosa hacia *α-glicerol fosfato* en adipocitos aporta el glicerol requerido para la esterificación de los ácidos grasos, que se almacenan como triglicéridos (v. exposición sobre los efectos sobre el metabolismo de las grasas).

La insulina posee poco efecto sobre la captación de glucosa y su uso por el cerebro

La insulina apenas influye en el transporte de la glucosa a las células encefálicas. Como estas células son muy permeables a la glucosa y dependen mucho de este sustrato energético, es imprescindible que la concentración sanguínea de glucosa se mantenga dentro de la normalidad. Si la glucemia baja demasiado, aparecen síntomas de shock hipoglucémico, que incluyen síncope, crisis convulsivas e incluso coma.

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las grasas (p. 977)

La insulina potencia el almacenamiento de los ácidos grasos en el tejido adiposo e inhibe su movilización

Este efecto de la insulina se logra de diversas formas:

- *La insulina inhibe la lipasa sensible a las hormonas.* Con ello disminuye la velocidad de lipólisis de los triglicéridos y la liberación de los ácidos grasos almacenados hacia la circulación.
- *La insulina aumenta el transporte de glucosa en los adipocitos.* El metabolismo ulterior a la glucosa hacia *α-glicerofosfato incrementa la velocidad de esterificación* de los ácidos grasos para su almacenamiento en forma de *triglicéridos.*
- *La insulina induce la lipoproteína lipasa.* Esta enzima, presente en la pared capilar, desdobla los triglicéridos circulantes hacia ácidos grasos, necesarios para su transporte a los adipocitos.

La insulina fomenta la síntesis de los ácidos grasos e inhibe su oxidación en el hígado

Como se expuso con anterioridad, la insulina fomenta la síntesis de los ácidos grasos en el hígado a partir de la glucosa. Dada la mayor disponibilidad de α-glicerol fosfato proveniente de la glucólisis, los ácidos grasos se esterifican formando triglicéridos. La oxidación de los ácidos grasos se altera por la mayor conversión de la acetil-CoA en malonil-CoA por la acetil-CoA carboxilasa. La malonil-CoA inhibe la *carnitina aciltransferasa,* responsable del lanzamiento de ácidos grasos desde el citoplasma hasta la mitocondria para su *oxidación* β y de la *conversión a los cetoácidos;* la insulina es una *sustancia anticetógena.*

Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas (p. 978)

La insulina es una *hormona anabólica,* que aumenta la captación celular de varios aminoácidos de la sangre, estimulando su transporte a través de la membrana, lo que limita el incremento de los valores plasmáticos de algunos aminoácidos después de la ingestión de proteínas. Además, la insulina aumenta la síntesis de proteínas, estimulando tanto la transcripción génica como la traducción del ARNm. La insulina también inhibe el catabolismo de las proteínas y, por tanto, reduce la liberación de los aminoácidos musculares.

La deficiencia de insulina conduce a disminución de la síntesis de proteínas, aumento del catabolismo proteico y deterioro del crecimiento. Los efectos anabólicos de la insulina y de la hormona del crecimiento son sinérgicos en la promoción del crecimiento, de manera que cada una realiza funciones esenciales específicas y diferentes.

Control de la secreción de insulina (p. 980)

La concentración de glucosa en sangre es el regulador más importante de la secreción de insulina

Existen varios factores que aumentan o reducen la secreción de insulina, pero el controlador fundamental es el efecto de retroalimentación que ejerce la glucemia sobre las células β del páncreas. Cuando la concentración sanguínea de glucosa asciende por encima de los valores del ayuno, se estimula la secreción de insulina. El resultado de los efectos subsiguientes de la insulina es una estimulación de la captación de glucosa en el hígado y en los tejidos periféricos, con lo que la glucemia vuelve a normalizarse. Este es un mecanismo de retroalimentación negativa, esencial para el control de la concentración sanguínea de glucosa.

Diversos estímulos, aparte de la hiperglucemia, aumentan la secreción de insulina

Los siguientes estímulos aumentan la secreción de insulina:

- *Aminoácidos,* en particular arginina, lisina, leucina y alanina. Los aminoácidos de la dieta desaparecen de la sangre y son utilizados por las células para sintetizar proteínas. Los aminoácidos, junto con la glucosa, ejercen un efecto estimulador sinérgico de la secreción de insulina.
- *Hormonas gastrointestinales,* en especial el *polipéptido inhibidor gástrico* (también denominado *polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa*) y *el polipéptido similar al glucagón 1.* Estas hormonas se liberan a través del tubo digestivo después de las comidas y dan cuenta de la mayor secreción de insulina cuando se administra glucosa por vía oral en lugar de por vía intravenosa. Dado que impulsan la velocidad de secreción de insulina como respuesta a la hiperglucemia, reciben el nombre de *incretinas.*
- Otras hormonas, como el *cortisol* y la *hormona del crecimiento.* Estas hormonas aumentan la secreción de insulina, en gran parte porque antagonizan los efectos de la insulina sobre la captación de glucosa en los tejidos periféricos, y elevan la glucemia. De hecho, los incrementos crónicos del cortisol (en el síndrome de Cushing) y de la hormona del crecimiento (en la acromegalia) determinan una hipertrofia y agotamiento de las células β del páncreas y originan, en consecuencia, una *diabetes mellitus.*
- *Sistema nervioso autónomo,* tanto la división simpática como la parasimpática. La estimulación adrenérgica β aumenta la secreción de insulina y la α la inhibe. La activación de los nervios simpáticos del páncreas inhibe la secreción de insulina. La estimulación parasimpática del páncreas la aumenta.

El glucagón y sus funciones (p. 982)

El glucagón es secretado por las células α de los islotes de Langerhans cuando la concentración de glucosa en sangre desciende y tiene varios efectos que incrementan la glucemia. Los efectos principales del glucagón, en dosis fisiológicas, se producen en el hígado y se oponen a los de la insulina.

Casi todas las acciones del glucagón se obtienen por activación de la adenilato ciclasa

La unión del glucagón a los receptores hepáticos activa la *adenilato ciclasa* y genera el segundo mensajero *monofosfato de adenosina cíclico,* que, a su vez, activa la *proteína cinasa A,* dando lugar a una fosforilación que activa o desactiva varias enzimas.

El glucagón fomenta la hiperglucemia por diversas vías.

- *El glucagón estimula la glucogenólisis* y liberación de glucosa hacia la sangre. Este efecto se produce en unos minutos y se logra activando la *glucógeno fosforilasa* e inhibiendo simultáneamente la *glucógeno sintasa.*
- *El glucagón inhibe la glucólisis en el hígado.* El glucagón inhibe varias etapas fundamentales de la glucólisis, como la fosfofructocinasa y la piruvato cinasa. En consecuencia, los valores de la glucosa-6-fosfato tienden a aumentar, con lo que se libera más glucosa del hígado.
- *El glucagón estimula la gluconeogenia.* El glucagón aumenta la extracción hepática de los aminoácidos del plasma y las actividades de enzimas gluconeogénicas esenciales, como la piruvato carboxilasa y la fructosa-1,6-difosfatasa. Por eso, el glucagón ejerce acciones diferidas y prolongadas que fomentan la producción hepática de glucosa.

El glucagón es una sustancia cetógena

Como el glucagón inhibe la *acetil-CoA carboxilasa,* se reduce la producción de malonil-CoA, un inhibidor de la *carnitina aciltransferasa.* En consecuencia, los ácidos grasos se dirigen hacia las mitocondrias para la *oxidación* β y la *cetogenia.*

Regulación de la secreción de glucagón (p. 982)

La concentración de glucosa en sangre es el regulador más importante de la secreción de glucagón

Aunque la concentración de glucosa en sangre es el regulador más importante de la secreción de glucagón e insulina, posee efectos antagónicos sobre la secreción de ambas hormonas. La hipoglucemia aumenta la secreción de glucagón y, como consecuencia de las acciones hiperglucémicas del glucagón, la concentración sanguínea de glucosa retorna a la normalidad. Al contrario, los incrementos de la glucemia reducen la secreción de glucagón. Así, el glucagón y la insulina proporcionan mecanismos importantes, pero antagónicos, para regular la concentración sanguínea de glucosa.

Los aminoácidos, en especial arginina y alanina, estimulan la secreción de glucagón

Después de ingerir proteínas, se estimulan la secreción de insulina y glucagón, pero la respuesta de glucagón se reduce si, al mismo tiempo, se ingiere glucosa. La respuesta del glucagón a las proteínas posee utilidad porque, sin los efectos hiperglucémicos del glucagón, la mayor secreción de insulina determinaría una hipoglucemia.

El ayuno y el ejercicio estimulan la secreción de glucagón

En estas condiciones, la estimulación de la secreción de glucagón contribuye a evitar descensos importantes de la glucemia. La estimulación adrenérgica β aumenta la secreción de glucagón, mientras que la α la inhibe. Sin embargo, a diferencia de los efectos

inhibidores del sistema nervioso simpático sobre la secreción de insulina, la secreción de glucagón aumenta durante la activación simpática.

La somatostatina inhibe la secreción de glucagón e insulina (p. 983)

La *somatostatina* se sintetiza en las células δ del páncreas y también en el intestino y en el hipotálamo. La secreción pancreática de somatostatina se estimula por factores asociados a la ingestión de alimentos, como la elevación de la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos en la sangre, y varias hormonas gastrointestinales. La somatostatina inhibe la motilidad, la secreción y la absorción gastrointestinales, y es un potente inhibidor de la secreción de insulina y glucagón; retrasa la asimilación de los nutrientes por el tubo digestivo y la utilización por el hígado y los tejidos periféricos de los nutrientes absorbidos.

Diabetes mellitus (p. 984)

En la diabetes mellitus se altera el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Se conocen dos tipos de *diabetes mellitus:*

- La diabetes mellitus de tipo 1, también denominada diabetes mellitus insulinodependiente, se debe a una alteración en la secreción de insulina.
- La diabetes mellitus de tipo 2, también denominada diabetes mellitus no insulinodependiente, es iniciada por una resistencia a los efectos metabólicos de la insulina en los tejidos efectores.

La diabetes de tipo 1 se debe a una alteración en la secreción de insulina por las células β del páncreas

Con frecuencia, la diabetes de tipo 1 es el resultado de la destrucción autoinmunitaria de las células β, pero también puede deberse a una destrucción de estas por infecciones víricas. Como la diabetes de tipo 1 suele comenzar en la infancia, también se conoce a menudo como *diabetes infantojuvenil.*

La mayoría de los rasgos fisiopatológicos de la diabetes de tipo 1 se atribuyen a estos efectos esenciales de la insulinopenia:

- *Hiperglucemia,* como consecuencia de la alteración en la captación tisular de glucosa y aumento de la producción hepática de glucosa (aumento de la gluconeogenia).
- *Disminución de las proteínas* por el descenso en la síntesis y el incremento en el catabolismo.
- Disminución de los depósitos de grasa y aumento de la cetogenia.

Las secuelas de estas alteraciones fundamentales son las siguientes:

- Glucosuria, diuresis osmótica, hipovolemia e hipotensión.
- Hiperosmolalidad de la sangre, deshidratación y polidipsia.
- Hiperfagia, pero con adelgazamiento; pérdida de la energía.
- Acidosis con posible evolución hacia el coma diabético y respiración rápida y profunda.
- Hipercolesterolemia y enfermedad vascular ateroesclerótica.

La resistencia a la insulina es la característica de la diabetes mellitus de tipo 2

La diabetes de tipo 2 es mucho más frecuente que la de tipo 1. Da cuenta de > 90% de todos los casos de diabetes y suele asociarse con obesidad. Este tipo de diabetes se caracteriza por una menor capacidad de los tejidos efectores para responder a los efectos metabólicos de la insulina, que se conoce como *resistencia a la insulina.* A diferencia de la diabetes de tipo 1, la morfología de las células β del páncreas es normal durante gran parte de la enfermedad, pero la tasa de secreción de insulina aumenta. La diabetes de tipo 2 suele aparecer en el adulto y, por eso, también se conoce como *diabetes del adulto.* No obstante, se ha producido un aumento constante en el número de adolescentes con diabetes de tipo 2, relacionado principalmente con la prevalencia creciente de la obesidad en los niños.

Aunque la hiperglucemia sea una característica sobresaliente de la diabetes de tipo 2, no suele haber una lipólisis acelerada ni cetogenia. En general, la restricción calórica y el adelgazamiento mejoran la resistencia a la insulina de los tejidos efectores, pero, en las etapas finales de la enfermedad, cuando se altera la secreción de insulina, se precisa tratamiento insulínico.

Capítulo 80: Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y el fosfato, vitamina D, huesos y dientes

La fisiología del metabolismo del calcio y del fosfato, la función de la vitamina D y la formación de los huesos y los dientes se encuentran vinculadas a un sistema común con dos hormonas reguladoras principales: la hormona paratiroidea (PTH) y la calcitonina.

Regulación del calcio y el fosfato en el líquido extracelular y en el plasma (p. 991)

Solo aproximadamente el 0,1% del calcio total del cuerpo se encuentra en el líquido extracelular (LEC), mientras que el 1% se sitúa en las células y los orgánulos celulares y el resto se almacena en los huesos. La concentración de calcio en el LEC raras veces aumenta o disminuye más de un pequeño porcentaje con respecto al valor normal de aproximadamente 9,4 mg/dl, que es equivalente a 2,4 mmol/l. Si la concentración de *iones* calcio disminuye hasta menos del 50% del valor normal, incluso durante breves períodos, ocurre una disfunción neuromuscular de la musculatura esquelética, que adopta, al principio, la forma de hiperreflexia y acaba con contracciones tetánicas. Si la concentración de los iones calcio se eleva más de un 50% por encima del límite normal, ocurre una depresión del sistema nervioso central, junto con un retraso de las contracciones del músculo liso del tubo digestivo.

La mitad del calcio del LEC se encuentra en forma del catión divalente libre, el 41% se une de manera laxa a las proteínas y el 9% no está ionizado, combinado con sustancias aniónicas como el fosfato y el citrato. Así, el plasma y los líquidos intersticiales tienen una concentración de *iones* calcio normal situada en torno a 1,2 mmol/l (o 2,4 mEq/l, dado que se trata de un ion divalente), un nivel de solo la mitad de la concentración plasmática total de calcio. El calcio iónico es importante para la mayoría de las funciones del calcio en el organismo.

Aproximadamente el 85% del fosfato del organismo se almacena en los huesos, el 14-15% en las células y menos del 1% en el LEC. El fosfato inorgánico en el plasma está presente principalmente en dos formas: HPO_4^{2-} y $H_2PO_4^-$. La concentración normal en el LEC de HPO_4^{2-} es de aproximadamente 1,05 mmol/l, y de $H_2PO_4^-$ es de 0,26

mmol/l. Las concentraciones relativas de ambos se modifican por el pH del LEC; el descenso del pH aumenta la cantidad de $H_2PO_4^-$ y reduce la concentración de HPO_4^{2-}. En clínica, la concentración total de fosfato suele expresarse en miligramos por decilitro, y oscila, de ordinario, entre 3 y 4 mg/dl.

Absorción intestinal y eliminación fecal de calcio y fosfato

Las velocidades habituales de ingestión se sitúan en torno a 1.000 mg/día para el calcio y el fósforo. Aproximadamente el 35% (350 mg/día) del calcio ingerido suele absorberse, y el resto del calcio del intestino se excreta en las heces. Una cantidad adicional de 250 mg/día de calcio entra en el intestino a través de los jugos gastrointestinales secretados y las células de la mucosa desprendidas. Así, en torno al 90% (900 mg/día) de la ingestión diaria de calcio se excreta en las heces (fig. 80-1).

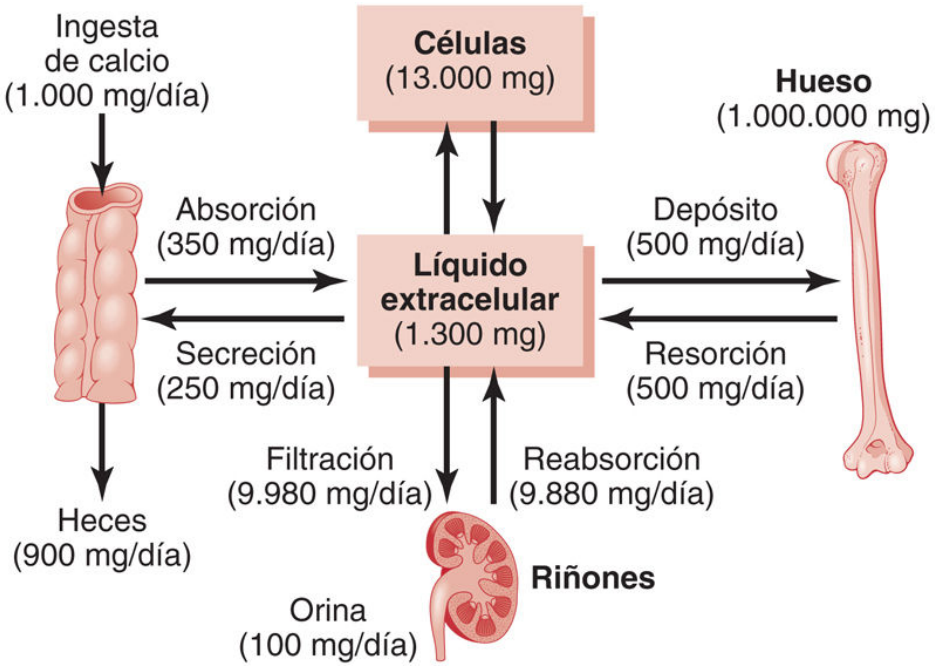


FIGURA 80-1 Características generales del intercambio de calcio entre los diferentes compartimientos tisulares en una persona que ingiere 1.000 mg de calcio al día. Puede observarse que la mayor parte del calcio ingerido se elimina normalmente con las heces, aunque los riñones tienen capacidad para excretar grandes cantidades mediante la reducción de su resorción tubular.

Eliminación renal de calcio y fosfato

Aproximadamente el 10% (100 mg/día) de calcio ingerido se excreta en la orina. De la cantidad filtrada por los capilares glomerulares, en torno al 99% es reabsorbida por los túbulos renales. Cuando la concentración de iones calcio es baja, la reabsorción de calcio renal aumenta y, por el contrario, incluso un incremento minúsculo en la concentración en sangre de calcio por encima de lo normal promueve la eliminación de calcio. El principal factor que controla la reabsorción renal del calcio, y por tanto su eliminación, es la PTH.

La eliminación renal de fosfatos es controlada por un *mecanismo de rebosamiento*. Cuando la concentración plasmática de fosfato se sitúa por debajo de 1 mmol/l, todo el fosfato del filtrado glomerular se reabsorbe y no se pierde fosfato en la orina. Por encima de esta concentración, la velocidad de pérdida de fosfato es directamente proporcional al aumento adicional. Sin embargo, la PTH puede

incrementar enormemente la eliminación de fosfato renal, con lo que desempeña una función importante en el control de la concentración plasmática de fosfato y de la concentración de calcio.

El hueso y su relación con el calcio y el fosfato extracelulares (p. 993)

El hueso se compone mayoritariamente de sales de calcio y de fosfato, junto con una matriz orgánica

Existen dos tipos generales de tejido óseo: *cortical (compacto)* y *trabecular (esponjoso).* El hueso cortical forma la capa externa dura (corteza), es mucho más denso que el trabecular y supone aproximadamente el 80% de la masa ósea total de los seres humanos. Por su parte, el hueso trabecular se encuentra en el interior de los huesos esqueléticos, es mucho más poroso que el cortical, por lo común se sitúa en los extremos de los huesos largos y en el interior de las vértebras y en él tiene lugar la producción de los glóbulos de la sangre. Las tasas de síntesis y resorción, y por tanto la de recambio óseo, son mucho más altas en el hueso trabecular que en el cortical.

Alrededor del 70% del hueso está formado por sales de calcio, la mayoría en forma de grandes cristales de *hidroxiapatita,* $Ca_{10}(PO4)_6(OH)_2$. El hueso contiene solo un 30% de matriz orgánica, a base de fibras de colágeno, proteoglucanos y células. Parte del calcio óseo no se encuentra en forma cristalina y, por tanto, se puede intercambiar rápidamente con el calcio del LEC.

Calcificación de los huesos

La formación de los huesos empieza por la secreción de *colágeno y proteoglucanos* por las *células osteoblásticas;* la estructura colágena no calcificada se denomina *osteoide.* Unos días después de que se forme el osteoide, las sales de calcio empiezan a precipitar en las superficies de las fibras de colágeno. Los precipitados se multiplican rápidamente y se desarrollan durante un período de días o semanas para formar el producto final, *cristales de hidroxiapatita.*

El depósito de sales de calcio en el osteoide depende del *pirofosfato,* que *inhibe* la cristalización de la hidroxiapatita y la calcificación en el

hueso. A su vez, los niveles de pirofosfato están regulados por otras moléculas, entre ellas la *fosfatasa alcalina no específica de tejidos,* que descompone el pirofosfato y mantiene sus niveles controlados, de manera que la calcificación ósea puede producirse en el momento necesario; una carencia de fosfatasa alcalina no específica de tejidos conduce a la formación de huesos blandos, debido a una calcificación inadecuada.

Los osteoblastos depositan hueso en todo momento y los osteoclastos lo absorben en un proceso dinámico denominado remodelación

El hueso experimenta remodelación a lo largo de la vida, pero este proceso está muy acelerado en los niños y adultos jóvenes respecto a las personas mayores. Las células *osteoclásticas* digieren el hueso, una vez que ha sido depositado por los *osteoblastos.* El equilibrio entre estos dos procesos depende de los siguientes factores:

- La *carga mecánica* del hueso estimula la remodelación y la formación de un hueso más fuerte en los puntos de sobrecarga.
- La *PTH* y el *1,25-dihidroxicolecalciferol,* o $1,25(OH)_2D_3$, estimulan la actividad osteoclástica y la formación de nuevos osteoclastos.
- La *calcitonina* disminuye la capacidad absortiva de los osteoclastos y reduce la velocidad de formación de nuevos osteoclastos.

El calcio y el fosfato en el hueso como reservorios de los iones del LEC

Alrededor del 99% del calcio corporal total se encuentra en los huesos, mientras que menos del 1% se localiza en el LEC. Si la concentración de iones calcio del LEC desciende por debajo del límite normal, los iones se desplazan desde el hueso hasta el LEC. La distribución del calcio y del fosfato en los huesos y en el LEC

depende de la PTH y del $1,25(OH)_2D_3$, que estimulan los desplazamientos del calcio y del fosfato desde el hueso hasta el LEC, y de la calcitonina, que posee un efecto antagónico. Por el contrario, el calcio puede depositarse en los huesos cuando la concentración de calcio en el LEC aumenta por encima del límite normal.

Vitamina D (p. 997)

Control de la formación de vitamina D

La vitamina D cumple una función importante en la absorción de calcio desde el tubo digestivo, en su depósito en los huesos y en la remodelación de estos. Sin embargo, para que la vitamina D tenga estos efectos, primero debe convertirse, a través de una sucesión de reacciones en el hígado y los riñones, en el producto final activo, $1,25(OH)_2D_3$.

La forma activa de vitamina D se regula minuciosamente a través de las etapas siguientes:

- *En la piel,* el 7-deshidrocolesterol es convertido por la luz ultravioleta en vitamina D_3.
- *En el hígado,* la vitamina D_3 se convierte en 25-hidroxicolecalciferol.
- *En el riñón,* el 25-hidroxicolecalciferol se convierte en $1,25(OH)_2D_3$ en una reacción *estimulada y fuertemente controlada por la PTH.*

Dado que la formación de PTH es estimulada por una reducción en la concentración de calcio en el LEC, la formación de $1,25(OH)_2D_3$ también aumenta al disminuir la concentración de calcio en el LEC.

Acciones de la vitamina D

La forma activa de vitamina D, $1,25(OH)_2D_3$, tiene varios efectos que contribuyen a la regulación por retroalimentación del calcio y el fosfato:

- Favorece la absorción intestinal del calcio.
- Promueve la absorción de fosfato por el intestino.

- Tiene un efecto débil en la reducción de la eliminación renal de calcio y de fosfato.
- Cumple una función importante en la resorción ósea y en el depósito de hueso. En ausencia de vitamina D, el efecto de la PTH que favorece la resorción ósea se reduce de forma sustancial.

Hormona paratiroidea (p. 999)

La PTH controla la concentración extracelular de calcio y de fosfato mediante la regulación de la reabsorción intestinal, la eliminación renal y el intercambio de estos iones entre el LEC y el hueso. Una gran parte del efecto de la PTH en sus órganos diana está mediada por el mecanismo de *segundo mensajero* del monofosfato de adenosina cíclico.

La secreción de hormona paratiroidea está regulada por la concentración extracelular de calcio

La PTH se forma en las *células principales* de las glándulas paratiroideas, situadas inmediatamente detrás de la tiroides. La velocidad de formación de la PTH se encuentra fuertemente regulada por la concentración de iones calcio en el LEC; los descensos pequeños en la concentración de este ion determinan grandes aumentos en la secreción de la PTH. Si el descenso de la concentración de calcio persiste, las glándulas paratiroideas se hipertrofian, como sucede durante el embarazo o en enfermedades como el raquitismo, caracterizadas por una absorción insuficiente de calcio a partir del tubo digestivo.

La hormona paratiroidea moviliza el calcio y el fosfato del hueso

La PTH moviliza el calcio y el fosfato del hueso en dos fases. La primera fase, rápida, comienza en unos minutos y proviene de la activación de las células óseas existentes (principalmente, osteocitos) para favorecer la liberación de calcio y de fosfato. La segunda fase es más lenta y necesita varios días o incluso semanas para desarrollarse plenamente; procede de la proliferación de osteoclastos, seguida por un aumento importante de la resorción osteoclástica del hueso.

La hormona paratiroidea reduce la eliminación renal de calcio y aumenta la eliminación de fosfato

La administración de PTH reduce la reabsorción tubular proximal de iones fosfato y provoca una rápida pérdida de fosfato en la orina. La PTH aumenta además la reabsorción tubular renal de calcio, principalmente en la *rama ascendente del asa de Henle y los túbulos distales.*

La hormona paratiroidea aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato

La PTH aumenta enormemente la absorción de calcio y de fosfato en el intestino al incrementar la formación en los riñones de $1,25(OH)_2D_3$ a partir de la vitamina D.

Calcitonina (p. 1002)

El aumento en la concentración extracelular de calcio estimula la secreción de calcitonina

La calcitonina es un polipéptido segregado por las *células parafoliculares* del tejido intersticial de la glándula tiroidea. En general, sus efectos sobre los huesos y el túbulo renal son opuestos a los de la PTH, aunque mucho más débiles.

Resumen del control de la concentración de iones calcio (p. 1003)

La concentración de calcio en el LEC está regulada por un sistema que modifica la distribución del calcio almacenado en el hueso y el del LEC, la velocidad de absorción a partir del tubo digestivo, y la velocidad de eliminación por los riñones (v. fig. 80-1).

Regulación de la distribución del calcio entre el hueso y el líquido extracelular

Cuando desciende la concentración de calcio en el LEC, se producen los siguientes cambios:

- Los iones calcio, fácilmente intercambiables, son movilizados y difunden hacia el LEC.
- Aumenta la síntesis de PTH, que estimula la actividad de los osteoclastos y el desplazamiento del calcio desde los huesos hasta el LEC.

Regulación de la absorción de calcio por el tubo digestivo

Cuando la concentración de calcio en el LEC disminuye, se producen los siguientes cambios:

- La formación de PTH aumenta, con el incremento consiguiente en la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$.
- La concentración elevada de $1,25(OH)_2D_3$ estimula la formación de la proteína fijadora del calcio (calbindina) y de

otros factores en el epitelio del intestino delgado, con lo que se incrementa la absorción del calcio desde la luz intestinal.

Regulación de la eliminación renal del calcio y del fosfato

Cuando la concentración de calcio en el LEC disminuye, la formación de PTH aumenta y se producen los siguientes cambios:

- La absorción de calcio por el asa de Henle y los túbulos distales aumenta, y por consiguiente su eliminación disminuye.
- La reabsorción de fosfato en los túbulos proximales disminuye y su eliminación aumenta.

El mecanismo más importante de control por retroalimentación en los seres humanos es la disminución de la concentración de calcio en el LEC, con el aumento consiguiente en la formación de la PTH. La participación de la calcitonina en el sistema regulador posee escasa importancia para los adultos.

Fisiopatología de la hormona paratiroidea y las enfermedades óseas (p. 1004)

El hipoparatiroidismo reduce la concentración extracelular de calcio

Cuando no se forma suficiente PTH, los osteoclastos se inactivan y la producción de $1,25(OH)_2D_3$ disminuye hasta cifras bajas. La transferencia del calcio de los huesos al LEC disminuye, la absorción intestinal de calcio se reduce hasta cifras bajas y la eliminación de calcio por los riñones excede su velocidad de absorción en el intestino. El resultado es que la concentración de calcio en el LEC desciende por debajo del límite normal, mientras que la concentración de fosfato se mantiene normal o elevada. Este estado se puede corregir con dosis muy altas de vitamina D, que estimulan la absorción gastrointestinal de calcio, o con la administración de $1,25(OH)_2D_3$.

El hiperparatiroidismo primario causa una pérdida de calcio en los huesos y aumenta la concentración extracelular de calcio

Los valores excesivos de PTH provocados por hiperactividad primaria de la glándula paratiroidea estimulan la actividad osteoclástica, la retención renal de calcio y la eliminación de fosfato, y aumentan la formación de $1,25(OH)_2D_3$. La concentración de calcio en el LEC excede los límites normales y los valores de fosfato descienden por debajo de la normalidad. Las consecuencias más graves se relacionan con el daño ocasionado por la resorción osteoclástica excesiva de los huesos, lo que los debilita.

El raquitismo es producido por la absorción insuficiente de calcio a partir del tubo digestivo

El raquitismo está asociado al *hipertiroidismo secundario* y al aumento de PTH como compensación ante la presencia insuficiente de calcio en la dieta o a la incapacidad para formar cantidades adecuadas de $1,25(OH)_2D_3$. Si se lesionan o faltan los riñones, no se puede formar $1,25(OH)_2D_3$. Como la absorción de calcio es insuficiente y se reduce su concentración en el LEC, los valores de la PTH se elevan, lo que estimula la resorción osteoclástica del hueso y la liberación de calcio hacia el LEC. Además, los valores elevados de PTH ejercen efectos renales: retención de calcio y eliminación de fosfato. El resultado neto de estos efectos es una *osteomalacia* (mineralización inadecuada y debilitamiento de los huesos), una concentración de fosfato inferior a la normal y una concentración de calcio mínimamente inferior a la normal durante meses en virtud de la transferencia del calcio óseo hacia el LEC.

La osteoporosis obedece a un descenso de la actividad de los osteoblastos y a un menor depósito de hueso nuevo

Como consecuencia de la reducción en la actividad de los osteoblastos, la tasa de resorción osteoclástica del hueso supera la tasa de depósito de hueso nuevo. Las causas más habituales de la osteoporosis son: 1) ausencia de carga de los huesos por una actividad física insuficiente; 2) carencia posmenopáusica de estrógenos, ya que suele reducirse el número y la actividad de los osteoclastos, y 3) edad avanzada, pues la hormona del crecimiento y otros factores, que contribuyen a la formación de hueso, disminuyen claramente. No obstante, en ocasiones, como sucede en el hiperparatiroidismo, la causa de la reducción de hueso es un exceso de actividad osteoclástica.

Las cifras de testosterona de los hombres van disminuyendo poco a poco, pero continúan ejerciendo un importante efecto anabólico en la séptima y octava décadas de la vida. La formación de estrógenos

en las mujeres prácticamente se anula en la menopausia, que suele ocurrir hacia los 50 años. Esta disminución de la concentración de estrógenos desplaza el balance entre el depósito y la resorción de hueso, pero los síntomas no aparecen hasta muchos años después. Los huesos van debilitándose por la pérdida gradual de calcio a lo largo de los años hasta un momento en que aparecen síntomas, como compresión vertebral o fragilidad de los huesos largos y de la pelvis. Este estado se puede prevenir mediante el tratamiento de sustitución estrogénica a partir de la menopausia. Los suplementos de calcio después de la menopausia no resultan eficaces, puesto que el trastorno no se caracteriza por una insuficiencia de calcio en el LEC.

Fisiología de los dientes (p. 1006)

Los dientes se componen de cuatro elementos: *esmalte, dentina, cemento* y *pulpa.*

El esmalte representa la capa externa de la corona dental

El esmalte se compone de cristales densos y muy grandes de hidroxiapatita incluida en una malla rígida de fibras de proteínas parecidas a la queratina del pelo. La estructura cristalina hace del esmalte una sustancia extremadamente dura, mientras que la proteína, totalmente insoluble, aporta la resistencia a las enzimas, los ácidos y otras sustancias corrosivas.

La dentina representa el cuerpo principal del diente

La dentina está compuesta por cristales de hidroxiapatita incluidos en una fuerte malla de fibras de colágeno, con una estructura parecida a la del hueso. La dentina carece de componentes celulares y toda su nutrición depende de las *células odontoblásticas,* que tapizan la cara interna de la dentina, a lo largo de la pared de la cavidad pulpar.

El cemento es la sustancia ósea que reviste el alvéolo dental

El cemento es segregado por las células de la membrana periodontal. Las fibras de colágeno se extienden desde el hueso hasta el maxilar, a través de la membrana periodontal, y alcanzan el cemento. Esta disposición explica la firme inserción de los dientes a los maxilares.

La pulpa es el tejido que rellena la cavidad pulpar del diente

La pulpa se compone de odontoblastos, nervios, vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Durante la formación de los dientes, los

odontoblastos depositan nueva dentina en el revestimiento de la cavidad pulpar, con lo que esta va disminuyendo de manera progresiva.

Capítulo 81: Funciones reproductoras y hormonales masculinas

Las tres principales funciones reproductoras masculinas son: 1) la espermatogenia o formación de los espermatozoides; 2) la realización del acto sexual masculino, y 3) la regulación de las funciones reproductoras del hombre mediante diversas hormonas. Asociadas a estas funciones reproductoras se encuentran los efectos de las hormonas sexuales masculinas sobre los órganos sexuales accesorios, el metabolismo celular, el crecimiento y otras funciones del organismo.

Espermatogenia (p. 1011)

La espermatogenia es el proceso de formación de espermatocitos a partir de la espermatogonia

El testículo está compuesto por hasta 900 *túbulos seminíferos* arrollados en los cuales se forman los espermatozoides. Durante la formación del embrión, las *células germinales primordiales* migran a los testículos y se convierten en células germinales inmaduras llamadas *espermatogonias,* que se sitúan en dos o tres capas de las superficies internas de los túbulos seminíferos. En la pubertad, las espermatogonias empiezan a sufrir división mitótica y proliferan y se diferencian continuamente a través de fases definidas de desarrollo para formar los espermatozoides.

En la primera fase de la espermatogenia, las espermatogonias migran entre *células de Sertoli* hacia la luz central del túbulo seminífero. Las espermatogonias que cruzan la capa de células de Sertoli se modifican progresivamente para constituir grandes *espermatocitos primarios.* Cada uno de estos espermatocitos primarios experimenta a su vez una división meiótica para formar dos *espermatocitos secundarios.* Los espermatocitos secundarios sufren una segunda división meiótica y producen *espermátides,* cada una de las cuales tiene 23 cromosomas no emparejados. Las etapas descritas son estimuladas por la *testosterona* y la *hormona foliculoestimulante (FSH).*

Cromosomas sexuales

Uno de los 23 pares de cromosomas de cada espermatogonia transporta la información genética que determina el sexo de cada descendiente. Este par está compuesto por un cromosoma X femenino y uno Y masculino. Durante la división meiótica, el cromosoma Y va hacia una espermátide que se convierte en espermatozoide masculino, y el cromosoma X acude a otra espermátide que pasa a ser un espermatozoide femenino. El sexo de

los descendientes está, por tanto, determinado por cuál de estos dos tipos de espermatozoides fecunda el óvulo.

La espermiogenia es el proceso de transformación de las espermátides, aún epitelioides, en espermatozoides

El proceso de la espermiogenia necesita *estrógeno* y *FSH* y tiene lugar con las células alojadas en las células de Sertoli. En cuanto se forman los espermatozoides, salen a la luz tubular en un proceso estimulado por la *hormona luteinizante (LH).* Los espermatozoides recién formados no resultan funcionales y requieren una *maduración,* que tiene lugar en el *epidídimo.* Para la maduración se precisan *testosterona* y *estrógenos.* La mayoría de estos espermatozoides maduros se almacenan en el epidídimo, aunque una pequeña cantidad lo hace en el *conducto deferente,* que transporta el espermatozoide al conducto eyaculador durante el acto sexual masculino.

Acto sexual masculino (p. 1016)

El acto sexual masculino es un proceso que culmina con la *eyaculación* de varios centenares de millones de espermatozoides. Los espermatozoides se encuentran en una mezcla de líquidos producida por los órganos reproductores masculinos, que se denomina *semen*, y contiene lo siguiente:

- Espermatozoides y líquido del conducto deferente (~10% del volumen del semen).
- *Líquido de las vesículas seminales,* que contiene sustancia mucoide, prostaglandina E_2, fructosa y fibrinógeno (~60% del volumen de semen).
- *Líquido prostático,* que contiene $NaHCO_3$ (pH 7,5), una enzima coagulante, calcio y profibrinolisina (~30% del volumen del semen).

El volumen medio de semen que se eyacula con cada coito es de unos 3,5 ml, y cada mililitro de semen contiene cerca de 120 millones de espermatozoides. El recuento de espermatozoides debe exceder de 20 millones/ml para que la fertilidad sea normal.

El *acto sexual* ocurre en tres etapas:

- *Erección y lubricación.* La erección es el llenado del tejido eréctil del pene con sangre a una presión cercana a la arterial. Las arterias que perfunden el tejido eréctil se dilatan en respuesta a los impulsos parasimpáticos, que estimulan la liberación de *óxido nítrico* en las terminaciones nerviosas del músculo liso arterial. Los reflejos parasimpáticos también estimulan la secreción de moco por las glándulas uretrales y bulbouretrales. El moco ayuda a la lubricación vaginal durante el coito.
- *Emisión.* Es el proceso en el que se estimula el músculo liso que rodea a las vesículas seminales, los conductos deferentes

y la glándula prostática, y hace que estos órganos viertan su contenido a la uretra interna, proceso desencadenado a través de reflejos simpáticos desde L1 y L2.

- *Eyaculación.* Es un reflejo que se desencadena en respuesta a la distensión de la uretra interna. El reflejo determina una contracción de los músculos isquiocavernoso y bulbocavernoso y de la musculatura de la pelvis, que comprime la uretra interna y propulsa el semen al exterior.

Hormonas sexuales masculinas (p. 1017)

La testosterona es una hormona esteroide anabólica secretada por las células de Leydig de los testículos

La testosterona se forma a partir del colesterol en cantidades que oscilan entre 2 y 10 mg/día. La testosterona de la sangre es transportada junto con la albúmina o íntimamente ligada a la *globulina fijadora de hormonas sexuales.* La hormona desaparece de la sangre a los 30-60 min de su secreción, porque se fija a las células de los tejidos efectores o se descompone hacia compuestos inactivos. En los tejidos efectores se metaboliza hacia *dihidrotestosterona* (el andrógeno con actividad biológica), y en el tejido adiposo hacia estrógenos.

La testosterona tiene efectos importantes sobre los órganos reproductores y no reproductores

La testosterona se requiere para la estimulación de la diferenciación prenatal y el desarrollo puberal de los testículos, el pene, los epidídimos, las vesículas seminales y la próstata. Los hombres necesitan testosterona para mantener el funcionamiento normal de los órganos sexuales primarios. La testosterona ejerce efectos sobre los huesos, al estimular el crecimiento y la proliferación de las células óseas y aumentar la densidad de los huesos. También modifica la distribución del pelo y hace que la piel se engruese. La testosterona actúa sobre el hígado, haciendo que sintetice factores de la coagulación y lipasas hepáticas. Bajo la influencia de la testosterona disminuyen los valores sanguíneos de las lipoproteínas de alta densidad y aumentan los de las de baja densidad. El hematocrito y la concentración de hemoglobina se elevan, ya que la testosterona estimula la producción de eritropoyetina. Esta hormona

posee un efecto generalizado sobre múltiples tejidos, donde incrementa la tasa de síntesis de proteínas.

Al tratarse de un esteroide liposoluble, la testosterona entra con facilidad al citoplasma de las células efectoras mediante difusión a través de la membrana. La enzima 5*α-cetorreductasa* la transforma en *dihidrotestosterona,* que se une después a una proteína receptora del citoplasma. Esta combinación migra hasta el núcleo, uniéndose a una proteína nuclear que induce la transcripción del ADN en ARN.

La hormona liberadora de gonadotropina estimula la adenohipófisis para liberar hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante

La *hormona liberadora de gonadotropinas* es secretada desde el hipotálamo hacia el sistema porta hipotalámico-hipofisario. La testosterona y los estrógenos inhiben su formación (fig. 81-1).

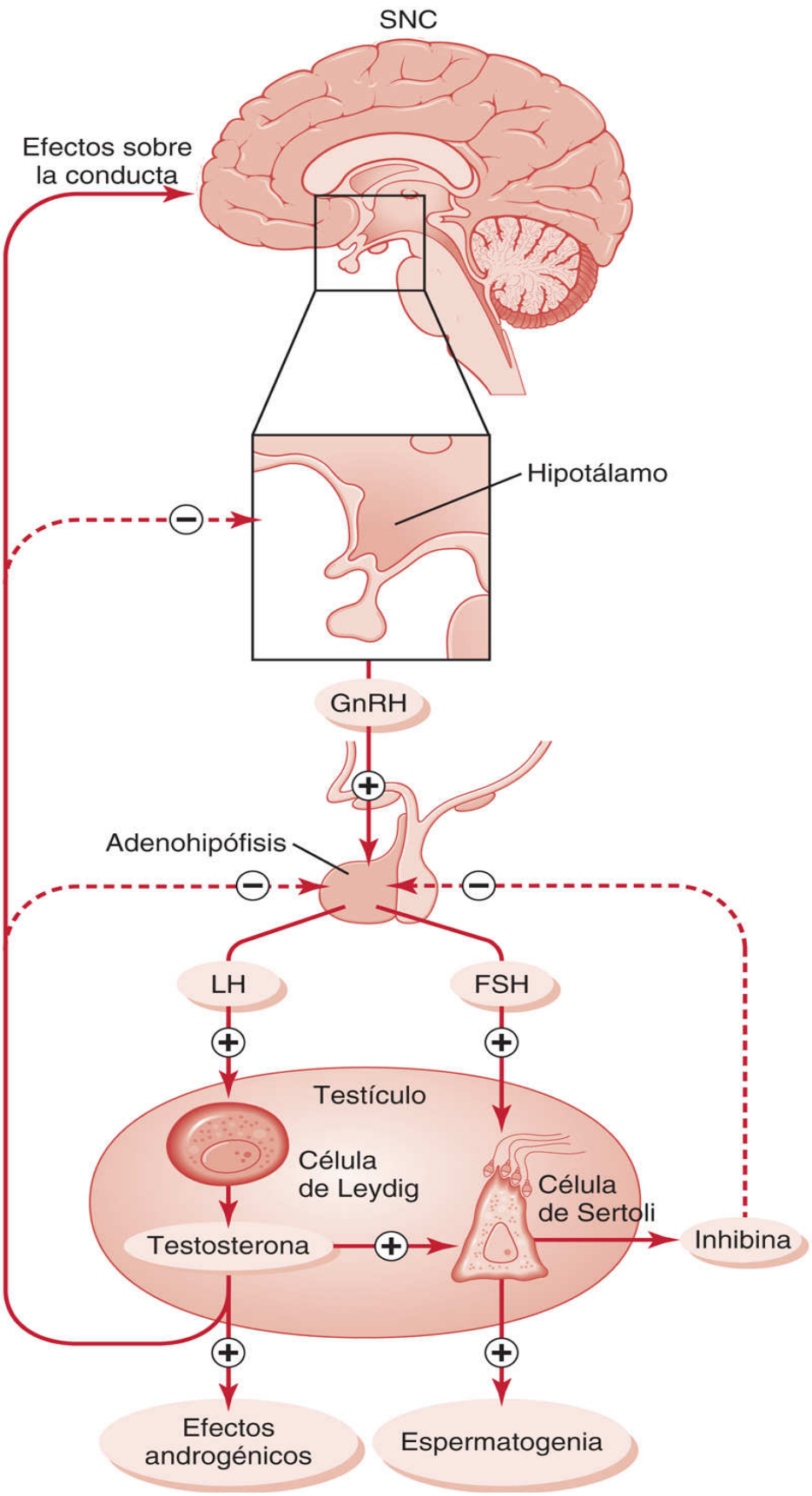

SNC
Efectos sobre la conducta
Hipotálamo
GnRH
Adenohipófisis
LH
FSH
Testículo
Célula de Leydig
Célula de Sertoli
Testosterona
Inhibina
Efectos androgénicos
Espermatogenia

FIGURA 81-1 Regulación por retroalimentación del eje hipotalámico-hipofisario-testicular del hombre. Los efectos estimuladores se representan con el signo más y los efectos inhibidores, con el signo menos. *FSH,* hormona foliculoestimulante; *GnRH,* hormona liberadora de gonadotropina; *LH,* hormona luteinizante; *SNC,* sistema nervioso central.

La hormona luteinizante estimula la formación de testosterona en las células de Leydig, y la hormona foliculoestimulante estimula la espermatogenia y la espermiogenia

La LH y la FSH son secretadas por las mismas células, llamadas *gonadótropos,* de la adenohipófisis. En ausencia de secreción de hormona liberadora de gonadotropinas hipotalámica, los gonadótropos hipofisarios prácticamente no secretan LH y FSH.

Las células de Sertoli forman inhibina, que suprime la secreción de hormona foliculoestimulante

La formación de inhibina aumenta a medida que se eleva la tasa de producción de espermatozoides y su efecto para inhibir la FSH proporciona un importante mecanismo de retroalimentación negativa para el control de la espermatogenia.

Esterilidad masculina (p. 1023)

Alrededor del 15% de las parejas estadounidenses son estériles, y en la mitad de los casos la disfunción corresponde al hombre. Algunas causas importantes de la esterilidad masculina son las siguientes:

- *Disfunción androgénica con producción normal de espermatozoides,* causada por defectos hipotalámico-hipofisarios, defectos en las células de Leydig o resistencia a los andrógenos.
- *Disfunción aislada en la producción de espermatozoides con niveles normales de andrógenos,* motivada por infecciones o traumatismos, deformación congénita de las vías o formación de espermatocitos inmóviles o con otro tipo de anomalía.
- *Defectos combinados en la producción de andrógenos y de espermatozoides* como consecuencia de: 1) defectos del desarrollo, por ejemplo un *síndrome de Klinefelter* o un descenso anómalo de los testículos, o 2) defectos testiculares adquiridos, del tipo de infecciones, reacciones autoinmunitarias o enfermedades sistémicas, como hepatopatías o nefropatías crónicas.

En la mitad de los casos de esterilidad masculina no se ha identificado ninguna causa.

Capítulo 82: Fisiología femenina antes del embarazo y hormonas femeninas

Sistema hormonal femenino (p. 1027)

La función reproductora de la mujer está regulada por la interacción de hormonas del hipotálamo, la adenohipófisis y los ovarios. Los hombres también poseen algunas de las hormonas esenciales para las funciones reproductoras femeninas.

- La *hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)* es el factor liberador del hipotálamo que estimula la secreción de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH) por la adenohipófisis. Los estrógenos y la progesterona inhiben la liberación de GnRH.
- La *LH* es secretada por la adenohipófisis y estimula el desarrollo del cuerpo lúteo en los ovarios.
- La *FSH* es secretada por la adenohipófisis y estimula el desarrollo de los folículos ováricos.
- Los *estrógenos* y la *progesterona* son las hormonas esteroides secretadas por los folículos y el cuerpo lúteo del ovario.

El período de 28 días del ciclo sexual femenino está determinado por el tiempo que se requiere para el desarrollo de los folículos y del cuerpo lúteo después de la menstruación y por el efecto de retroalimentación que las hormonas secretadas por estos surten en el hipotálamo.

Ciclo ovárico mensual (p. 1028)

El ovario libera normalmente un óvulo maduro durante cada ciclo mensual, y el endometrio del útero se prepara para la implantación del óvulo fecundado en el momento adecuado. Para lograrlo, se requiere la interacción de todas las hormonas del aparato reproductor femenino. En la **figura 82-1** se ilustran las variaciones en las concentraciones sanguíneas de las hormonas más importantes del sistema en el transcurso de un ciclo de 28 días.

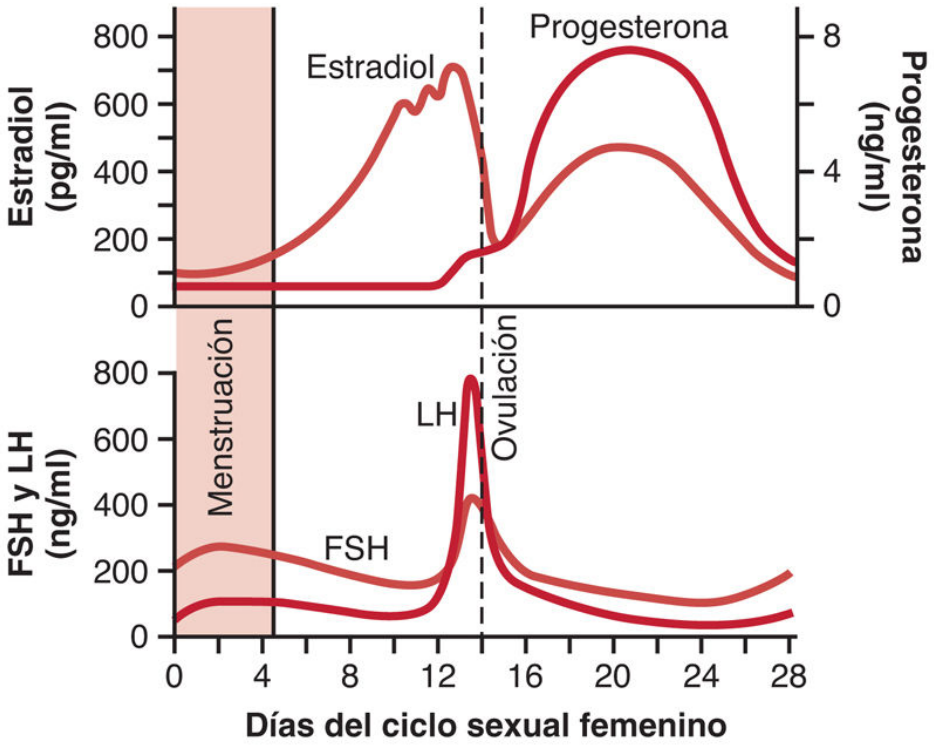


FIGURA 82-1 Concentraciones plasmáticas aproximadas de gonadotropinas y hormonas ováricas durante el ciclo sexual femenino normal. *FSH,* hormona foliculoestimulante; *LH,* hormona luteinizante.

Crecimiento del folículo ovárico: la fase «folicular» (p. 1029)

Al comienzo del ciclo mensual no hay ningún folículo maduro ni cuerpo lúteo

Al comienzo de cada ciclo mensual, las concentraciones sanguíneas de estrógenos y de progesterona se encuentran en el valor más bajo (v. fig. 82-1). En consecuencia, el hipotálamo no recibe señales inhibidoras que bloqueen la secreción de GnRH. La GnRH secretada estimula la secreción de FSH y de LH en la hipófisis, y la FSH fomenta el desarrollo de 12 a 14 folículos ováricos primarios. Los folículos están rodeados de *células de la granulosa,* que empiezan a secretar líquido hacia el centro de esta estructura; esta, a su vez, se expande, creando un *antro* lleno de líquido que rodea el ovocito. En esta etapa, esta estructura se denomina *folículo antral.* El líquido contiene muchos estrógenos, que se difunden a la sangre y hacen que su concentración se eleve de forma progresiva. Los folículos continúan desarrollándose, estimulados por la FSH, la LH y los estrógenos secretados por los folículos. La proliferación de las células de la granulosa prosigue, junto con un crecimiento de las capas circundantes de *células de la teca* procedentes del estroma ovárico. Con la acumulación del líquido y el desarrollo continuado, esta estructura se denomina *folículo vesicular.*

Pasada aproximadamente 1 semana de desarrollo, uno de los folículos comienza a crecer más que los otros. Los demás folículos, que se desarrollaron hasta la etapa folicular, experimentan *atresia* y degeneran. El folículo dominante remanente continúa desarrollándose con rapidez, y las células de la granulosa y de la teca proliferan bajo la estimulación de la FSH y de los estrógenos. Los estrógenos fomentan la aparición de nuevos receptores de FSH y LH en las células de la granulosa y de la teca, lo que proporciona una retroalimentación positiva para la maduración rápida del folículo.

Ante el crecimiento veloz de las concentraciones sanguíneas de los estrógenos (v. fig. 82-1), el hipotálamo recibe una señal inhibidora

que reduce la secreción de GnRH. Así, se suprime la secreción de FSH y de LH en la hipófisis; el descenso en la secreción de FSH impide el desarrollo de nuevos folículos. El folículo dominante continúa desarrollándose por el ciclo intrínseco de retroalimentación positiva, mientras que los demás folículos vesiculares involucionan y no se inicia ningún folículo primario adicional.

Ovulación (p. 1031)

La ovulación de la mujer con un ciclo sexual normal, de 28 días, ocurre 14 días después del comienzo de la menstruación. Aproximadamente 2 días antes de la ovulación se produce un *pico de secreción de LH*, entre 6 y 10 veces por encima de los valores normales. Este pico de LH se requiere para la ovulación.

En una acción asociada con el pico de LH, las células de la teca empiezan a secretar por primera vez progesterona. El flujo sanguíneo y las células de la teca aumentan en ese momento, al igual que la velocidad de trasudación del líquido a la vesícula. Las células de la teca secretan, además, una enzima proteolítica al líquido folicular.

Entonces aparece un punto de debilidad en la pared del folículo, sobre la superficie del ovario, denominado *estigma.* La pared se rompe por el estigma a los 30 min de su formación, y a los pocos minutos de la rotura se evagina el folículo, y el *ovocito* y las capas de células de la granulosa que lo rodean, denominadas *corona radiada*, abandonan la vesícula y entran en la cavidad abdominal por el orificio de la trompa de Falopio.

Cuerpo lúteo: fase lútea del ciclo ovárico (p. 1031)

La estructura del folículo que permanece en la superficie del ovario después de la ovulación contiene capas de células de la granulosa y de la teca. La alta concentración de LH previa a la ovulación transforma estas células en *células luteínicas*, que crecen después de la

ovulación, se vuelven amarillentas y se denominan *cuerpo lúteo.* Las células de la granulosa secretan grandes cantidades de progesterona y cantidades menores de estrógenos, y las de la teca producen andrógenos, testosterona y androstenodiona, que las células de la granulosa convierten en su mayoría en *progesterona* y *estrógeno.* Las células tecales forman principalmente los andrógenos *androstenodiona* y *testosterona,* que son convertidos también en estrógenos por la enzima *aromatasa* en las células granulares.

Las células del cuerpo lúteo necesitan la estimulación del pico preovulatorio de LH para transformarse y proliferar. El cuerpo lúteo secreta grandes cantidades de progesterona y estrógenos durante unos 12 días bajo el efecto estimulador sostenido de la concentración decreciente de LH. A los 12 días, cuando los niveles de LH alcanzan el mínimo por la inhibición hipotalámica de los estrógenos y progesterona a través de la retroalimentación (v. fig. 82-1), el cuerpo lúteo degenera y deja de secretar hormonas.

Dos días más tarde, empieza la menstruación (v. exposición posterior). Al mismo tiempo, la secreción hipofisaria de FSH y de LH vuelve a aumentar por la falta de inhibición hipotalámica ejercida por los estrógenos y la progesterona. A medida que las concentraciones de las hormonas estimulantes de la hipófisis se elevan en la sangre, se inicia el desarrollo de un nuevo grupo de folículos primarios y comienza un nuevo ciclo.

Resumen del ciclo ovárico (p. 1032)

Aproximadamente cada 28 días, las hormonas gonadótropas de la adenohipófisis inducen el crecimiento de 8 a 12 folículos nuevos en los ovarios. Uno de ellos acaba finalmente por «madurar» y ovular a los 14 días del ciclo. Durante el crecimiento de los folículos, las principales hormonas secretadas son estrógenos.

Después de la ovulación, las células secretoras del folículo que ha ovulado se convierten en un cuerpo lúteo que secreta grandes cantidades de las dos hormonas femeninas más importantes, la progesterona y los estrógenos. Al cabo de otras 2 semanas, el cuerpo lúteo degenera, las hormonas ováricas estrógenos y progesterona

disminuyen notablemente, y empieza la menstruación. Entonces, se inicia un nuevo ciclo ovárico.

Funciones de las hormonas ováricas: estradiol y progesterona (p. 1032)

Los ovarios secretan dos clases de hormonas sexuales: *estrógenos* y *gestágenos.* El *estradiol* es el estrógeno más importante, y la *progesterona,* el gestágeno predominante. Prácticamente todos los estrógenos de las mujeres no embarazadas son secretados por los ovarios, y solo una cantidad diminuta proviene de la corteza suprarrenal. Casi toda la progesterona de la mujer no embarazada se produce en el cuerpo lúteo, y una pequeña porción se forma en el folículo maduro durante el día anterior a la ovulación.

Funciones de los estrógenos (p. 1034)

Los estrógenos estimulan el crecimiento y desarrollo del útero y de los órganos sexuales femeninos externos

Las cifras de estrógenos aumentan con rapidez en la pubertad, impulsando un crecimiento veloz de los ovarios, las trompas de Falopio, el útero, la vagina y los genitales externos. La mucosa del útero, el *endometrio,* se engruesa bajo el efecto de los estrógenos.

Los estrógenos estimulan el desarrollo del estroma de las mamas, el crecimiento del extenso sistema ductal y el depósito de grasa en las mamas

Los estrógenos inician el crecimiento de las mamas y del aparato productor de la leche. Asimismo, dan cuenta del crecimiento característico y del aspecto externo de la mama femenina madura. Sin embargo, no terminan su cometido de transformar las mamas en órganos productores de leche.

Los estrógenos estimulan la actividad de los osteoblastos y el crecimiento del esqueleto

En la pubertad, el efecto de los estrógenos sobre los osteoblastos determina un período de crecimiento rápido de los huesos largos, aunque este «estirón» dure solo unos años, ya que los estrógenos fomentan el cierre de las epífisis óseas. El crecimiento longitudinal solo ocurre en las epífisis, por lo que, una vez cerradas, los huesos ya no pueden crecer en longitud.

Los estrógenos provocan ligeros aumentos en las proteínas del organismo totales y la actividad metabólica

Estas hormonas favorecen el depósito de grasa en el tejido subcutáneo, principalmente en las mamas, las caderas y los muslos.

Funciones de la progesterona (p. 1035)

La progesterona fomenta cambios secretores en el endometrio uterino durante la segunda mitad del ciclo sexual mensual

Los cambios en la secreción preparan el útero para la implantación del óvulo fecundado. La progesterona ejerce un efecto parecido sobre el revestimiento de las trompas de Falopio, haciendo que secrete un líquido que aporta nutrientes al óvulo fecundado durante su tránsito hasta el útero. La hormona también reduce la excitabilidad y la motilidad del músculo liso uterino.

La progesterona estimula el desarrollo de los lobulillos y alvéolos mamarios

La estimulación por la progesterona hace que las células alveolares aumenten de tamaño, proliferen y adquieran una naturaleza secretora, aunque las células no producen leche en respuesta a la progesterona.

Ciclo endometrial mensual y menstruación (p. 1036)

El endometrio uterino, impulsado por la producción cíclica de las hormonas ováricas, recorre un ciclo mensual caracterizado por tres fases: 1) proliferación; 2) aparición de cambios secretores, y 3) descamación, que se conoce como menstruación.

La fase proliferativa endometrial se inicia con la secreción de estrógenos por los folículos en desarrollo

Al inicio de cada ciclo, casi todo el endometrio se ha descamado con la menstruación y queda solo una delgada capa de estroma endometrial basal. Las únicas células epiteliales remanentes se sitúan en las criptas del endometrio y en las porciones profundas de las glándulas endometriales. Los estrógenos secretados por los folículos en desarrollo durante la primera parte del ciclo estimulan la proliferación rápida de las células del estroma y epiteliales. Toda la superficie endometrial se reepiteliza a los 4-7 días del inicio de la menstruación. En los 10 días posteriores, los efectos estimulantes de los estrógenos hacen que el endometrio se desarrolle y engruese.

La progesterona promueve la secreción endometrial después de la ovulación

Tras la ovulación, el cuerpo lúteo secreta grandes cantidades de progesterona y de estrógenos. La progesterona hace que el endometrio se engruese y adquiera capacidad secretora. Las glándulas producen secreciones, y las células endometriales acumulan líquidos y glucógeno en su citoplasma. La vasculatura endometrial continúa desarrollándose en respuesta a la demanda del tejido en desarrollo.

La menstruación aparece 2 días después de la involución del cuerpo lúteo

La menstruación está causada por una reducción de los estrógenos y la progesterona, especialmente esta segunda, al final del ciclo ovárico mensual. El primer efecto es un descenso de la estimulación de las células endometriales por estas dos hormonas, seguida rápidamente por la involución del endometrio hasta cerca de un 65% del grosor previo. Luego, unas 24 h antes de la menstruación, los vasos sanguíneos que perfunden el endometrio sufren un espasmo que causa isquemia y, por último, necrosis tisular. Aparecen áreas de hemorragia en el tejido necrótico, y las capas externas van desprendiéndose gradualmente de la pared uterina. Unas 48 h después del comienzo de la menstruación, todas las capas superficiales del endometrio se han descamado. La distensión de la cavidad uterina, la elevación de los niveles de prostaglandina E_2 liberados por el tejido isquémico y necrótico, y los niveles reducidos de progesterona contribuyen a estimular las contracciones uterinas que expulsan el tejido descamado y la sangre. El líquido menstrual normalmente no se coagula debido a la presencia de la *fibrinolisina* que es liberada por el tejido endometrial.

Regulación del ritmo mensual femenino: interrelación entre las hormonas ováricas e hipotalámico-hipofisarias (p. 1037)

Al comienzo de cada ciclo mensual empieza el desarrollo de un nuevo grupo de folículos primarios, que secretan cantidades crecientes de estrógenos en respuesta a las hormonas tróficas de la hipófisis, FSH y LH.

Las pequeñas cantidades de estrógenos inhiben poderosamente la secreción de LH y FSH a través de un efecto hipofisario directo, pero los estrógenos también inhiben la secreción hipotalámica de GnRH. La progesterona actúa sinérgicamente con los estrógenos pero, por sí sola, posee un efecto inhibidor débil.

A medida que los niveles de estrógenos aumentan, la tasa de secreción de LH y FSH empieza a disminuir; sin embargo, por razones desconocidas, la hipófisis secreta gran cantidad de LH inmediatamente antes de la ovulación, cuando los valores de estrógenos están elevados. Este pico de LH en un momento en que la secreción de LH «debería» estar suprimida por la influencia inhibidora de los estrógenos desencadena la ovulación, y hace que las células de la granulosa y de la teca se transformen en células luteínicas.

Después de la ovulación, los estrógenos y la progesterona secretados por el cuerpo lúteo vuelven a surtir un efecto inhibidor sobre la secreción de LH y FSH.

La *inhibina* se secreta también en el cuerpo lúteo. La inhibina de las mujeres, como la de los hombres, inhibe la secreción de FSH y, en menor medida, de LH.

En cuanto los valores de la LH descienden hasta el mínimo, debido a la influencia inhibidora de las hormonas del cuerpo lúteo, este involuciona y las tasas de secreción de estrógenos y de

progesterona se anulan. Cuando empieza la menstruación, aumenta la formación de LH y de FSH debido a la ausencia de inhibición; entonces comienza el desarrollo de un nuevo grupo de folículos.

Pubertad, menarquia y menopausia (p. 1040)

La *pubertad* es el inicio de la vida sexual adulta. Se caracteriza por un incremento gradual en la secreción de los estrógenos a partir de los folículos en desarrollo, impulsado por las concentraciones crecientes de FSH y de LH de la hipófisis.

La *menarquia* es el comienzo de la menstruación. Marca la terminación del primer ciclo del sistema, aunque los primeros ciclos no suelen resultar ovulatorios.

La *menopausia* es el período en que cesan los ciclos y los niveles de las hormonas ováricas descienden hasta valores mínimos. El cese de los ciclos es el resultado de un número insuficiente de folículos primarios para responder al efecto estimulante de la FSH. En consecuencia, la dinámica secretora de estrógenos de la primera parte del ciclo no basta para desencadenar el pico de LH y no ocurre la ovulación. Después de varios ciclos anovulatorios irregulares, la producción de estrógenos desciende hasta casi anularse. En ausencia de inhibición, la tasa de secreción de LH y de FSH continúa en valores altos durante muchos años después de la menopausia.

Acto sexual femenino (p. 1041)

La estimulación psíquica y la excitación sensitiva local son fundamentales para la realización satisfactoria del acto sexual femenino y masculino. El apetito sexual depende, en cierto modo, de las concentraciones de estrógenos y testosterona de la mujer. Por tanto, el deseo alcanza su plenitud unos días antes de la ovulación, momento en que la secreción folicular de estrógenos llega a la cima.

El tejido eréctil, análogo al del pene, se encuentra alrededor del introito vaginal y se extiende hasta el clítoris. La dilatación de las arterias que perfunden este tejido está mediada por los nervios parasimpáticos, que liberan *óxido nítrico* sobre el músculo liso vascular de las arterias a partir de sus terminaciones nerviosas. La estimulación parasimpática también produce una secreción de moco por las glándulas de Bartolino, situadas bajo los labios menores.

Si la estimulación sensitiva local y psíquica es adecuada, se inician los reflejos que determinan el orgasmo femenino, que puede ayudar a promover la fecundación del óvulo.

Fertilidad femenina (p. 1042)

La fertilidad de la mujer depende de que la ovulación ocurra en el momento adecuado, de la capacidad de los espermatozoides para alcanzar el óvulo en la trompa de Falopio en las 24 h siguientes a la ovulación y de la capacidad del cigoto para implantarse y sobrevivir en el endometrio. Los problemas que pueden hacer que una mujer sea estéril son varios.

- *La ausencia de ovulación* es la causa más común de infertilidad femenina y puede obedecer a los siguientes problemas:
    1. Obstrucción mecánica en la superficie del ovario por: a) presencia de una cápsula engrosada; b) cicatrices de infecciones, y c) crecimiento exagerado de células de origen endometrial, trastorno conocido como *endometriosis.*
    2. Ausencia del pico de LH y otras anomalías hormonales.
- La *obstrucción de las trompas de Falopio* suele obedecer a una infección o a endometriosis.

Capítulo 83: Embarazo y lactancia

Transporte, fecundación e implantación del óvulo fecundado (p. 1045)

El *ovocito primario,* mientras se encuentra aún en el ovario, sufre poco antes de la ovulación una división meiótica originaria del primer cuerpo polar, que es expulsado del núcleo. Con esta división, el ovocito se transforma en un *ovocito secundario* que contiene 23 cromosomas no emparejados. En este momento, el óvulo, que se encuentra todavía en la fase de ovocito secundario, se ovula en la cavidad abdominal.

El óvulo entra en las trompas de Falopio (oviducto)

En el momento de la ovulación, el óvulo y las capas de células de granulosa que lo rodean, denominadas *corona radiada,* son expulsados del ovario hacia la cavidad peritoneal en dirección al orificio de la trompa de Falopio (fig. 83-1). El epitelio ciliado que reviste la trompa crea una corriente débil que atrae el óvulo.

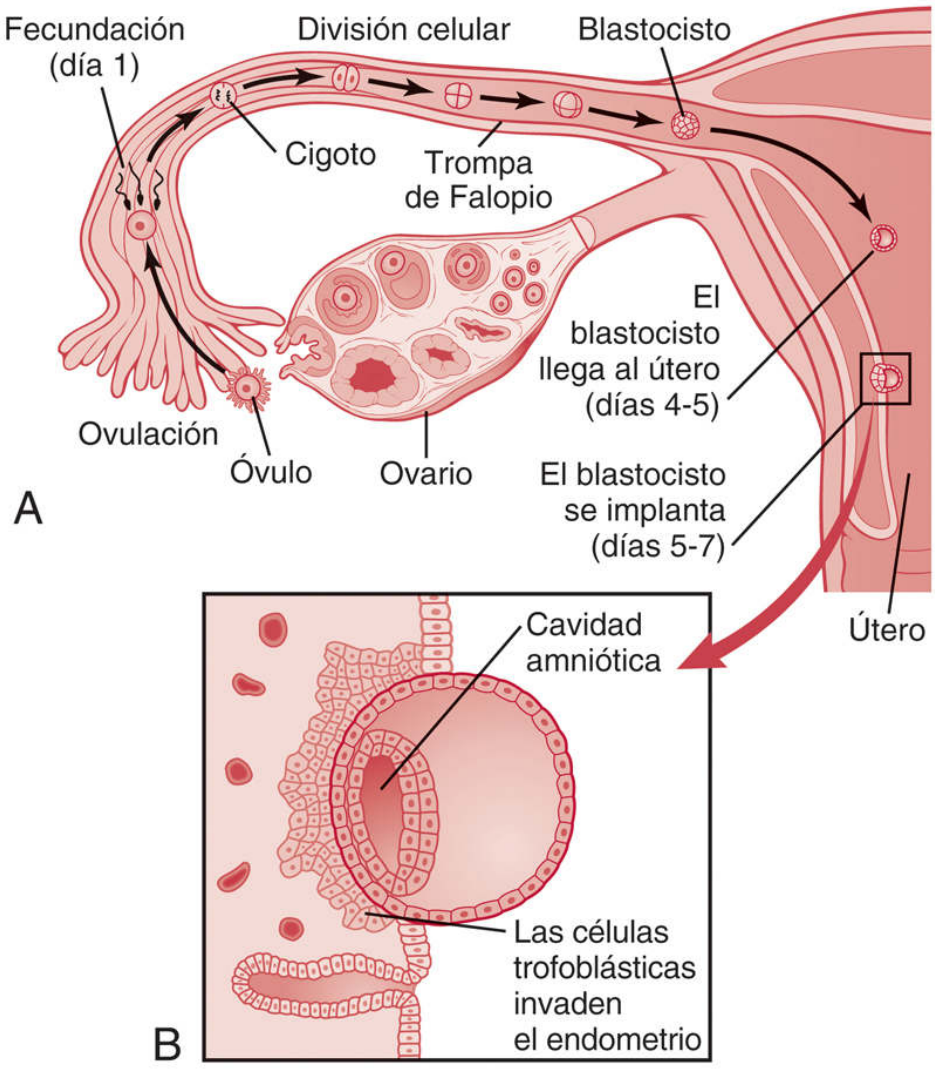


FIGURA 83-1 **A.** Ovulación, fecundación del óvulo en la trompa de Falopio e implantación del blastocisto en el útero. **B.** Intervención de las células trofoblásticas en la implantación del blastocisto en el endometrio.

La fecundación ocurre en la trompa de Falopio

Transcurridos 5-10 min desde la eyaculación masculina del semen en la vagina, los espermatozoides alcanzan las ampollas, situadas en los extremos ováricos de las trompas de Falopio, con la ayuda de las contracciones del útero y de las trompas. En condiciones normales se depositan, durante el coito, varios centenares de millones de espermatozoides en el cuello uterino, pero apenas un millar alcanza

las ampollas de las trompas de Falopio, donde suele ocurrir la fecundación.

Antes de la fecundación, debe desaparecer la *corona radiada* gracias a las sucesivas acciones de muchos espermatozoides que liberan enzimas proteolíticas por el *acrosoma* de su cabeza. Una vez despejado el camino, un solo espermatozoide se une a la *zona pelúcida* que rodea el óvulo y penetra en su interior. Los 23 cromosomas no emparejados del espermatozoide forman enseguida el *pronúcleo masculino* y se alinean con los 23 cromosomas sin pareja del *pronúcleo femenino* para formar los 23 pares de cromosomas del óvulo fecundado o *cigoto.*

El cigoto es transportado en la trompa de Falopio

Después de la fecundación, se precisan de 3 a 5 días para que el cigoto recorra la trompa del Falopio y llegue a la cavidad uterina. Durante este período, la supervivencia depende de las secreciones de nutrientes del epitelio tubárico. La primera serie de divisiones celulares ocurre mientras el óvulo se encuentra en la trompa, por lo que, cuando entra en el útero, la estructura se conoce como *blastocisto.* Poco después de la ovulación, el *istmo* de la trompa (los 2 cm finales antes de que la trompa entre en el útero) experimenta una contracción tónica, que bloquea el movimiento entre las trompas y el útero. La entrada final en el útero no ocurre hasta que el músculo liso del istmo se relaja bajo el efecto de los niveles crecientes de progesterona del cuerpo lúteo.

El blastocisto se implanta en el endometrio

El blastocisto en desarrollo continúa libre por la cavidad uterina durante 1-3 días más antes de su implantación. Una vez que esta tiene lugar, las *células trofoblásticas* de la superficie del blastocisto empiezan a secretar enzimas proteolíticas que digieren y licuan el endometrio adyacente. A los pocos días, el blastocisto ha invadido y se ha insertado con firmeza en el endometrio. El contenido de las células digeridas, que almacenan grandes cantidades de nutrientes,

es transportado activamente por las células trofoblásticas y sirve de sustrato para el crecimiento rápido del blastocisto.

Función de la placenta (p. 1047)

Desarrollo de la placenta

Las células trofoblásticas forman cordones que crecen hacia el endometrio. Los capilares sanguíneos penetran en los cordones del sistema vascular del embrión, y aproximadamente 21 días después de la fecundación comienza a aparecer flujo sanguíneo por los capilares. De manera simultánea, en el lado materno se crean senos perfundidos por la sangre de los vasos uterinos que rodean los cordones trofoblásticos. Los cordones se ramifican ampliamente, mientras prosigue su crecimiento, para formar las *vellosidades placentarias,* hacia las que van creciendo los capilares embrionarios. Las vellosidades contienen capilares que transportan sangre fetal y están rodeadas por senos llenos de sangre materna. Las dos fuentes de perfusión se mantienen separadas por varias capas celulares y la sangre de la madre no se mezcla con la del feto.

La sangre entra por la vertiente fetal de la placenta desde las dos arterias umbilicales y retorna al feto a través de una única vena umbilical. Las dos arterias uterinas de la madre emiten ramas que irrigan los senos maternos, que son drenados por ramas de las venas uterinas.

Permeabilidad y transporte placentarios (p. 1047)

En los primeros meses de embarazo, la membrana placentaria todavía es gruesa y tiene una baja permeabilidad. En fases tardías del embarazo, las capas de la membrana se afinan y su área superficial aumenta en gran medida, para facilitar un enorme incremento en la difusión placentaria de nutrientes y oxígeno desde la sangre de la madre a la del feto, así como la difusión de los productos de desecho desde el feto a la madre.

El oxígeno difunde desde la sangre materna hasta la fetal a través de las membranas placentarias

La presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) media de la sangre de los senos maternos se aproxima a 50 mmHg, mientras que la del extremo venoso de los capilares fetales promedia 30 mmHg. El gradiente de presión de 20 mmHg es la fuerza que impulsa la *difusión* del oxígeno desde la sangre materna hacia la fetal.

Existen varios factores que facilitan la difusión del oxígeno de la madre al feto:

- La hemoglobina fetal posee mayor afinidad que la del adulto por el oxígeno. Con la P_{O_2} presente en la placenta, la hemoglobina fetal puede transportar de un 20 a un 50% de oxígeno más que la materna.
- La concentración de hemoglobina en la sangre fetal excede en un 50% la de la sangre materna.
- El *efecto Bohr,* analizado en el capítulo 41, opera a favor de la transferencia de oxígeno de la sangre materna a la del feto. El efecto Bohr se refiere a la disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno como consecuencia de un aumento en la presión parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2}). La sangre fetal que entra en la placenta posee una P_{CO_2} alta, pero difunde enseguida hacia la sangre materna debido al gradiente favorable de presión. El resultado es que la P_{CO_2} de la sangre fetal disminuye, mientras que la materna aumenta, haciendo que se eleve la afinidad de la hemoglobina fetal por el oxígeno y que disminuya la de la hemoglobina materna.

El dióxido de carbono difunde con facilidad a través de las membranas placentarias

Aun cuando el gradiente de presión que impulsa la difusión resulte tan solo de 2 a 3 mmHg por término medio, el CO_2 es

extraordinariamente soluble en las membranas biológicas y se desplaza con facilidad a través de las capas placentarias.

El movimiento de los sustratos metabólicos y los electrólitos a través de la placenta ocurre mediante los mismos mecanismos que operan en otras regiones corporales

La difusión de la glucosa tiene lugar por difusión facilitada y los ácidos grasos atraviesan la membrana mediante difusión simple. Los electrólitos como el sodio y el potasio se desplazan a través de difusión y de transporte activo.

Eliminación de los productos de desecho desde la sangre fetal hasta la materna

Los productos metabólicos de desecho que se forman dentro del feto se difunden, asimismo, por la membrana placentaria hacia la sangre materna y luego son eliminados con los productos de excreción de la madre. Estos productos de desecho comprenden principalmente el *nitrógeno no proteico* en forma de *urea, ácido úrico* y *creatinina.*

Factores hormonales en el embarazo (p. 1049)

Durante el embarazo, la placenta sintetiza cantidades elevadas de *gonadotropina coriónica humana (hCG), estrógenos, progesterona* y *somatomamotropina coriónica humana.* Las tres primeras de estas hormonas, y posiblemente también la cuarta, resultan imprescindibles para el embarazo normal.

La gonadotropina coriónica humana provoca la persistencia del cuerpo lúteo y evita la menstruación

La hCG es una hormona glucoproteica producida por las células trofoblásticas a partir del octavo o noveno día de la fecundación. Alcanza la sangre materna y se une a los receptores de la hormona luteinizante (LH) de las células del cuerpo lúteo. En ese momento, los niveles de LH empiezan a disminuir; si no ocurre la fecundación, el cuerpo lúteo involuciona y, a los pocos días, empieza la menstruación. El efecto de la hCG sobre el cuerpo lúteo es el mismo que el de la LH; la hCG sostiene el cuerpo lúteo y continúa estimulando la secreción de grandes cantidades de progesterona y estrógenos, para que el endometrio mantenga un estado viable que propicie el desarrollo inicial del embrión. La secreción de hCG impide la menstruación.

Además, la hCG se une a los receptores de LH de las células del Leydig de los testículos en los embriones masculinos y estimula la secreción de testosterona, fundamental para la diferenciación de los órganos sexuales masculinos.

Estrógenos y progesterona (p. 1050)

Las células *trofoblásticas sincitiales* de la placenta secretan tanto estrógenos como progesterona. En las fases finales del embarazo, la tasa secretora de estrógenos se multiplica casi por 30. Las altas concentraciones de estrógenos comportan los efectos siguientes:

- Aumento de tamaño del útero materno.
- Aumento de tamaño de las mamas maternas, con crecimiento de la estructura ductal.
- Aumento de tamaño de los genitales externos de la madre.

La progesterona también se precisa para un embarazo exitoso. La tasa de secreción supera en 10 veces los niveles máximos presentes durante los ciclos sin gestación. La progesterona tiene las funciones siguientes:

- Promover el almacenamiento de nutrientes en las células endometriales, transformándolas en *células deciduales.*
- Reducir la contractilidad del músculo liso uterino, *impidiendo las contracciones.*
- Fomentar la secreción de secreciones ricas en nutrientes por el epitelio de las trompas de Falopio para *sostener la vida del cigoto* antes de su implantación.
- Promover el desarrollo de los *alvéolos mamarios.*

Somatomamotropina coriónica humana (p. 1051)

La somatomamotropina coriónica humana es secretada por la placenta a partir de la quinta semana de gestación. La función específica de esta hormona sigue desconociéndose, pero posee efectos metabólicos parecidos a los de la hormona del crecimiento. Reduce la sensibilidad de los tejidos a la insulina y disminuye la utilización de glucosa. La somatomamotropina coriónica humana también fomenta la liberación de ácidos grasos a partir de los depósitos de grasa.

Parto: el proceso del nacimiento (p. 1054)

Aumento de la excitabilidad uterina al llegar a término

Hacia el final del embarazo, el útero se va tornando cada vez más excitable hasta que empiezan las contracciones rítmicas y poderosas que expulsan al feto. Las variaciones en los niveles hormonales y las propiedades mecánicas del útero y de su contenido contribuyen a incrementar la contractilidad uterina.

Las hormonas aumentan la contractilidad uterina

A partir del séptimo mes de embarazo, la tasa de secreción de progesterona se mantiene constante, mientras que la de los estrógenos continúa ascendiendo. A pesar de que la progesterona reduce la contractilidad del músculo liso uterino, los estrógenos ejercen el efecto contrario. *Dado que la relación entre estrógenos y progesterona se eleva en las últimas semanas de embarazo, la excitabilidad del útero aumenta.*

La *oxitocina,* secretada por la neurohipófisis, puede inducir contracciones uterinas. En las últimas semanas del embarazo aumentan los receptores de oxitocina en las células del músculo liso uterino, con lo que se potencia la intensidad de la respuesta. En el momento del parto, la concentración de oxitocina se eleva considerablemente por encima de la normalidad y probablemente la oxitocina contribuye al mecanismo del parto.

La distensión del útero y del cuello uterino aumenta la contractilidad uterina

El estiramiento del músculo liso aumenta su excitabilidad. El tamaño del feto hacia el final de la gestación va distendiendo el útero de forma continuada, y los movimientos enérgicos del feto en fase de

maduración hacen que partes de la pared muscular lisa del órgano se distiendan de modo intermitente. El cuello uterino se distiende mucho hacia el final de la gestación. Las contracciones iniciadas por la distensión de esta parte del útero se pueden propagar en sentido ascendente hasta el cuerpo uterino. Además, el estiramiento y la distensión del cuello uterino desencadenan reflejos que determinan la liberación neurohipofisaria de oxitocina.

Comienzo del parto: un mecanismo de retroalimentación positiva para su inicio (p. 1055)

A partir del sexto mes de gestación, el útero experimenta contracciones rítmicas lentas y periódicas denominadas *contracciones de Braxton Hicks.* A medida que se prolonga la gestación, la frecuencia y la intensidad de estas contracciones aumentan. En un momento dado se produce una contracción suficientemente potente y el músculo uterino presenta la excitabilidad adecuada como para que el efecto de la contracción intensifique aún más la excitabilidad y unos minutos después comience otra contracción. Si la segunda contracción es más fuerte que la primera, la excitabilidad se vuelve a acentuar y aparece una contracción aún más intensa.

Al parecer, este *ciclo de retroalimentación positiva* opera durante el parto. Los ciclos continúan intensificando la fuerza de las contracciones hasta que se produce la expulsión final.

Lactancia (p. 1056)

Los altos niveles de estrógenos y progesterona en los últimos meses de la gestación fomentan el desarrollo final de las mamas, preparándolas para la lactancia

Los estrógenos y la progesterona no estimulan la producción de leche por las células alveolares. La leche se forma por los efectos de la prolactina, una hormona adenohipofisaria secretada en cantidades crecientes durante el embarazo. El efecto estimulante de la prolactina es bloqueado por las concentraciones altas de estrógenos y progesterona, secretadas desde la placenta, por lo que la leche no se forma hasta después del nacimiento. Cuando disminuyen los valores de los estrógenos y de la progesterona, el efecto estimulante de la prolactina hace que las células alveolares sinteticen leche, que se acumula en los alvéolos y en los conductos mamarios.

La estimulación mecánica asociada a la succión desencadena un reflejo hipotalámico por el que se libera oxitocina desde la neurohipófisis

La oxitocina llega a las mamas a través de la sangre e induce una contracción de las *células mioepiteliales* que rodean los conductos mamarios. La contracción aumenta la presión de la leche que llena los conductos, y hace que esta fluya desde el pezón. De ordinario, la leche no es expulsada por el pezón hasta que el lactante lo succiona.

Después del parto, los niveles de prolactina tienden a disminuir hasta los valores previos al embarazo. La estimulación de los pezones asociada a la succión aumenta, sin embargo, la liberación de prolactina, que, a su vez, estimula la producción de leche. Cuanto más tiempo dura la succión, mayor es la respuesta de la prolactina y también la cantidad de leche producida por la mama.

Este sistema de control por retroalimentación, regulado por el hambre del lactante y el tiempo de succión, proporciona un

suministro perfectamente regulado de leche al lactante desde que nace hasta 1 año después o más. Cuando el niño suspende la lactancia, cesa la señal para la secreción de prolactina y la producción de leche desciende con rapidez.

La prolactina está regulada por la liberación hipotalámica del *factor inhibidor de la prolactina,* que corresponde, según se cree, a la *dopamina.* La liberación aumentada de dopamina en el hipotálamo inhibe la secreción de prolactina en la hipófisis.

Durante la lactancia se interrumpe el ciclo ovárico materno, de manera que ni la ovulación ni la menstruación suceden hasta varios meses después del parto.

La leche humana se compone de un 88,5% de agua, un 3,3% de grasa, un 6,8% de lactosa, un 0,9% de caseína, así como otras proteínas y minerales. Si una mujer da el pecho a un lactante grande, que crece muy deprisa, puede secretar cada día de 2 a 3 g de fosfato de calcio en la leche. Por eso, si la madre no consume una dieta rica en calcio, el calcio de sus huesos podría agotarse.

Capítulo 84: Fisiología fetal y neonatal

Crecimiento y desarrollo funcional del feto (p. 1061)

Durante las primeras 2 a 3 semanas después de la implantación del blastocisto, el feto sigue siendo casi microscópico, aunque después su longitud aumenta prácticamente en proporción a la edad, y su peso es aproximadamente proporcional al cubo de su longitud. En el último trimestre de embarazo, el feto gana peso con rapidez, y el valor final varía entre 2 y 5 kg en los lactantes sanos con períodos gestacionales normales.

Aparato circulatorio

El corazón empieza a latir en la cuarta semana después de la fecundación, lo que coincide con la formación del primer eritrocito no nucleado. Durante los dos primeros tercios de la gestación, los eritrocitos se producen fuera de la médula ósea; solo en el último trimestre se forman mayoritariamente en ella.

Aparato respiratorio

Pese a que en el primer y el segundo trimestres de la gestación se produzcan ciertos movimientos respiratorios, estos se inhiben en el tercer trimestre. Esta inhibición impide que los pulmones se llenen de los detritos del líquido amniótico.

Sistema nervioso

La organización general del sistema nervioso central termina en los primeros meses de la gestación, pero el desarrollo continúa después del parto y la mielinización total no acaba hasta después de aproximadamente 1 año de vida posnatal.

Aparato digestivo

En la fase intermedia de la gestación, el feto ingiere líquido amniótico y excreta *meconio* por el tubo digestivo. El meconio se compone de restos del líquido amniótico de productos de desecho y detritos del epitelio del tubo digestivo. En los 2 a 3 meses finales del embarazo, la función del tubo digestivo se aproxima a la del neonato sano.

Riñones

Los riñones fetales empiezan a formar orina en el segundo trimestre y la micción ocurre en la última mitad de la gestación. El desarrollo anómalo de los riñones o las alteraciones graves de su función reducen considerablemente la producción fetal de líquido amniótico *(oligohidramnios)* y pueden ocasionar su muerte. La capacidad de los riñones para regular la composición del líquido extracelular se encuentra poco desarrollada hasta varios meses después de nacer.

Metabolismo fetal

El feto utiliza fundamentalmente la glucosa para obtener energía y tiene mucha capacidad de almacenamiento de grasas y proteínas; gran parte de la grasa se sintetiza a partir de la glucosa, en lugar de absorberse directamente de la sangre materna.

El feto sano acumula cerca de 22,5 g de calcio y 13,5 g de fósforo durante el embarazo. Casi la mitad de esta acumulación ocurre en las 4 últimas semanas antes del nacimiento, coincidiendo con un período de osificación rápida de los huesos fetales y aumento ponderal veloz del feto.

Adaptaciones del neonato a la vida extrauterina (p. 1063)

Inicio de la respiración

En condiciones normales, el bebé empieza a respirar pocos segundos después de nacer. Los estímulos para la activación repentina del aparato respiratorio probablemente son la hipoxia causada durante el parto y el enfriamiento súbito de la cara expuesta al aire.

El patrón respiratorio normal aparece en general 1 min después del parto, pero, a veces, la respiración tarda en iniciarse. Los recién nacidos toleran la falta de respiración durante 8 a 10 min sin que ocurra ningún daño permanente; sin embargo, un adulto puede morir o sufrir un daño grave si deja de respirar durante 4 a 5 min.

Expansión pulmonar al nacer

La tensión superficial de los pulmones, llenos de líquido al nacer, mantiene los alvéolos colapsados. Se necesita una presión inspiratoria negativa aproximada de 25 mmHg para superar esta tensión superficial. Al nacer, las primeras inspiraciones son poderosas y generan una presión intrapleural negativa de hasta 60 mmHg.

Reajustes circulatorios al nacer (p. 1064)

Al nacer ocurren dos cambios fundamentales en la circulación fetal:

- *Una duplicación de las resistencias vasculares sistémicas* motivada por la desaparición de la placenta, que presenta unas resistencias vasculares bajísimas. Esta duplicación aumenta la presión aórtica y las presiones en el ventrículo y la aurícula izquierdos.

- *Una disminución, en un factor de cinco, de las resistencias vasculares pulmonares* como consecuencia de la expansión de los pulmones después de la primera inspiración. El resultado es un descenso en las presiones arterial pulmonar, ventricular derecha y auricular derecha.

Tras estos cambios iniciales, se producen otras alteraciones:

- *El agujero oval, situado entre las aurículas derecha e izquierda, se cierra,* porque la presión en las cavidades izquierdas excede la de las derechas.
- *El conducto arterioso entre la arteria pulmonar y la aorta descendente se cierra.*
- *El conducto venoso se cierra.* Durante la vida fetal, lleva sangre de la vena umbilical y del lecho portal fetal directamente hasta la vena cava inferior, evitando el hígado fetal.

A través de estos ajustes, la circulación fetal se transforma, en cuestión de horas, en la circulación neonatal.

Problemas funcionales especiales en los neonatos (p. 1066)

Casi todos los sistemas de regulación hormonal y neural del recién nacido se encuentran poco desarrollados y tienen, en general, un carácter inestable.

Aparato respiratorio

Dadas la capacidad residual relativamente pequeña (menos de la mitad del volumen por kilogramo de peso corporal con relación al adulto), la tasa metabólica relativamente alta del recién nacido y la inmadurez de los componentes neurales del sistema de control respiratorio, los valores gasométricos oscilan mucho durante las primeras semanas de vida.

Circulación

La *volemia al nacer* es de unos 300 ml. Si se deja al recién nacido unido a la placenta durante unos minutos después de nacer, entran en el aparato circulatorio del bebé cerca de 75 ml más de sangre, lo que equivale a una transfusión del 25% de su volumen sanguíneo. Esta sobrecarga podría elevar la presión auricular izquierda y producir edema pulmonar.

Equilibrio hídrico y función renal

El recién nacido ingiere una cantidad de líquidos, por kilogramo de peso corporal, siete veces mayor que un adulto. Además, la tasa metabólica del recién nacido, por kilogramo de peso corporal, dobla la del adulto. Estos y otros factores pueden contribuir a posibles problemas de los recién nacidos para regular el equilibrio hídrico, las concentraciones de electrólitos, el pH y la presión osmótica coloidal. El desarrollo funcional de los riñones no se completa hasta el final del primer mes de vida, aproximadamente.

Función hepática

En condiciones normales, la *bilirrubina* que se forma por la descomposición de la hemoglobina eritrocítica se elimina por el hígado, después de ser conjugada en la bilis con el ácido glucurónico; sin embargo, el hígado neonatal no es capaz de conjugar la bilirrubina con la misma velocidad que se produce. El resultado es que la concentración sanguínea de bilirrubina aumenta durante los 3 primeros días de vida para retornar luego a la normalidad conforme mejora la capacidad hepática. Este estado se conoce como *hiperbilirrubinemia fisiológica* y puede verse, en ocasiones, como una ligera ictericia o un tinte amarillento de la piel y de la esclerótica.

Además de los posibles problemas asociados a la conjugación de la bilirrubina, la capacidad limitada del hígado durante los primeros días de vida ocasiona dificultades para la síntesis de cantidades idóneas de proteínas, que mantienen la presión oncótica, de glucosa y de factores de la coagulación. Estas posibles limitaciones de la función hepática desaparecen en las primeras semanas de vida posnatal.

Digestión y metabolismo

La capacidad absortiva gastrointestinal y la función digestiva hepática de los recién nacidos se encuentran hasta cierto punto limitadas por estas razones:

- La *absorción de los almidones* se ve limitada por el déficit de secreción de la amilasa pancreática, que descompone los hidratos de carbono complejos, como los almidones.
- La *absorción de la grasa* en los recién nacidos no es tan intensa como en los niños mayores.
- La *capacidad gluconeogénica* del hígado de muchos neonatos no basta para mantener la concentración sanguínea de glucosa dentro de la normalidad durante largos períodos después de la alimentación. Por tanto, el recién nacido debe seguir unas pautas frecuentes de alimentación.

Todas estas limitaciones gastrointestinales se acentúan en los prematuros. La capacidad limitada de absorción de almidones y grasas empeora cuando se administran fórmulas basadas en leche de vaca a prematuros y recién nacidos. Los hidratos de carbono y las grasas de la leche humana se digieren y absorben con más facilidad que los de la leche no humana y las fórmulas.

El *metabolismo basal* del recién nacido, por kilogramo de peso corporal, dobla el del adulto, y la relación entre la superficie y el peso corporal es mucho mayor que en un adulto. Por esta razón, el control de la temperatura corporal es bastante inestable, principalmente en los prematuros.

Unidad XV: Fisiología del deporte

Capítulo 85: Fisiología del deporte

Capítulo 85: Fisiología del deporte

Muy pocas de las situaciones cotidianas de estrés a las que se expone el organismo llegan a rozar el extremo de un ejercicio agotador. Por ejemplo, la tasa metabólica de una persona con fiebre alta puede elevarse en un 100%, pero en un corredor de maratón lo hace hasta un 2.000% durante la carrera.

Deportistas hombres y mujeres (p. 1073)

Buena parte de los datos cuantitativos de las respuestas fisiológicas al ejercicio proceden de deportistas hombres jóvenes; las medidas en deportistas de edades avanzadas y en mujeres son mucho menos completas. Para las mediciones que se han realizado en estos dos últimos grupos se aplican principios fisiológicos básicos similares, salvo en lo relativo a las diferencias cuantitativas en el tamaño y la composición corporales y en las hormonas sexuales.

El tamaño corporal y la masa muscular total influyen notablemente en la fuerza muscular, la ventilación pulmonar y el gasto cardíaco; las mujeres tienen del 65 al 75% de los valores encontrados en los hombres. No obstante, si la fuerza se mide por centímetro cuadrado de superficie transversal muscular, una mujer puede alcanzar la misma fuerza máxima de contracción que un hombre: 3 a 4 kg/cm^2. Gran parte de la diferencia en el rendimiento deportivo de los hombres y de las mujeres obedece a la menor masa muscular femenina. La *testosterona* da cuenta fundamentalmente de la mayor masa muscular de los hombres y posee *efectos anabólicos* poderosos sobre el depósito de las proteínas en la musculatura. Incluso un hombre no deportista puede tener un 40% más de masa muscular que una mujer no deportista. En cambio, los *estrógenos* de las mujeres fomentan el depósito de la grasa en las mamas y el tejido subcutáneo. Una mujer no deportista tiene un 34% de grasa corporal, frente al 23% de un hombre no deportista. Sin embargo, los porcentajes medios de grasa corporal son más altos en hombres y mujeres mayores y se han incrementado sustancialmente en los últimos 20 a 30 años, a medida que en la mayor parte de los países ha aumentado la prevalencia de obesidad.

Los músculos en el ejercicio (p. 1073)

La fuerza contráctil de un músculo depende directamente de su tamaño

En general, una persona con grandes músculos es más fuerte que otra con músculos pequeños. El músculo más poderoso del cuerpo es el cuádriceps, que puede tener un área transversal de hasta 150 cm^2 y una fuerza contráctil máxima de 525 kg en un halterófilo. Cuando un deportista utiliza los cuádriceps para el levantamiento, genera una enorme tensión sobre el tendón rotuliano. Este tipo de actividad, o cualquier otra de naturaleza agotadora, impone una gran tensión a las articulaciones, tendones, músculos y ligamentos. La *fuerza que sostiene* el músculo es un 40% mayor que la fuerza contráctil máxima y representa la fuerza requerida para estirar el músculo después de una contracción.

La potencia muscular es la cantidad de trabajo que se puede realizar por unidad de tiempo

La potencia depende no solo de la fuerza muscular, sino de la distancia de la contracción y del número de contracciones por minuto; suele medirse en kilogramo-metros por minuto. En la tabla 85-1 se muestra la enorme potencia muscular generada durante los primeros 8 a 10 s del ejercicio; después, va disminuyendo.

Tabla 85-1 Potencia muscular de un deportista muy entrenado durante el ejercicio

Tiempo	Potencia muscular (kg-m/min)
Primeros 8-10 s	7.000
Siguiente minuto	4.000
Siguientes 30 min	1.700

En una carrera como la de 100 m lisos se genera una potencia extrema, pero en otra con una distancia mayor la potencia se reduce notablemente, representando alrededor de un 25%. Sin embargo, la velocidad que se alcanza en una carrera de 100 m lisos solo representa 1,75 veces la obtenida en otra de 10.000 m.

La resistencia depende del aporte mantenido de nutrientes al músculo

Como se ve en la tabla 85-2, una persona que consuma una dieta rica en hidratos de carbono almacena más glucógeno en sus músculos, lo que aumenta su resistencia en carreras con una velocidad de maratón. Por eso, los corredores de maratón toman a menudo muchos hidratos de carbono el día anterior a la carrera.

Tabla 85-2 Efectos del almacenamiento de glucógeno sobre la resistencia al ejercicio

Dieta	Glucógeno almacenado en el músculo (g/kg de músculo)	Período de resistencia con la velocidad del maratón (min)
Rica en hidratos de carbono	40	240
Mixta	20	120
Rica en grasas	6	85

Sistemas metabólicos musculares en el ejercicio (p. 1074)

Las fuentes energéticas elementales para la contracción del músculo son:

- El sistema de fosfocreatina-creatina (o sistema de fosfágenos).

- El sistema del glucógeno-ácido láctico.
- El sistema aeróbico.

El trifosfato de adenosina es la fuente de energía básica para la contracción muscular

El trifosfato de adenosina (ATP), compuesto por adenosina con tres enlaces fosfato de alta energía, provee los requerimientos energéticos inmediatos de las fibras musculares. El ATP se convierte en difosfato de adenosina (ADP) cuando se elimina un radical fosfato de alta energía; así se liberan 7.300 calorías por mol de ATP. Esta energía se utiliza para la contracción muscular cuando el ATP se combina con los filamentos de miosina. La eliminación de otro radical fosfato transforma el ADP en monofosfato de adenosina (AMP) y proporciona otras 7.300 calorías por mol de ADP.

La cantidad de ATP presente en el músculo sostiene la contracción muscular máxima durante solo 3 s, pero el sistema de la fosfocreatina también aporta energía. La combinación del sistema celular de ATP y fosfocreatina se denomina *sistema energético de fosfágenos.*

La *fosfocreatina* (o *fosfato de creatina*) es la combinación de creatina con un radical fosfato conectado a través de un enlace fosfato de alta energía que, cuando se descompone, proporciona 10.300 calorías por mol. El hecho de que las células musculares dispongan de una cantidad entre doble y cuádruple de fosfocreatina, con relación al ATP, subraya la importancia de este sistema.

La fosfocreatina se combina de manera reversible con el ADP para formar ATP y creatina dentro de la célula. Sin embargo, este sistema energético de los fosfágenos aporta, por sí mismo, la energía suficiente para una contracción muscular máxima durante 8 a 10 s o para una carrera de 100 m. Así, la energía del sistema de fosfágenos se utiliza para impulsos máximos de potencia muscular de breve duración.

El sistema del glucógeno-ácido láctico proporciona energía a través del metabolismo anaeróbico

El glucógeno almacenado en los músculos se desdobla rápidamente hacia moléculas de glucosa, que se utilizan como sustrato energético. Esta etapa inicial se denomina *glucólisis;* ocurre sin oxígeno y se conoce como *metabolismo anaeróbico.* Durante este proceso, casi todo el glucógeno se transforma en ácido láctico y aporta cuatro moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. Una ventaja de este sistema del glucógeno-ácido láctico es que produce ATP con una velocidad 2,5 veces mayor que el metabolismo oxidativo de las mitocondrias. Este sistema aporta energía suficiente para la contracción máxima durante 1,3 a 1,6 min.

Si se necesita utilizar el músculo durante períodos más largos, la energía para la contracción debe provenir del *sistema aeróbico.* En este sistema, la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos se oxidan en las mitocondriales para formar ATP.

La recuperación de los sistemas energéticos después del ejercicio requiere oxígeno

Una vez terminado el ejercicio, hay que reconstituir las fuentes energéticas de los músculos. El ácido láctico que puede formarse durante el ejercicio se transforma en ácido pirúvico y se metaboliza después por vía oxidativa o se reconvierte en glucosa (principalmente, en el hígado). La glucosa hepática extra produce glucógeno, que restaura las reservas musculares de glucógeno.

El sistema aeróbico también se reconstituye de dos maneras después del ejercicio:

- *El incremento de la respiración que sigue al ejercicio repone la deuda de oxígeno.* La deuda de oxígeno es el déficit de oxígeno almacenado en el organismo en forma de aire en los pulmones, disuelto en los líquidos corporales, y combinado con la hemoglobina y la mioglobina.
- *En los músculos se repone glucógeno.* Este proceso se extiende unos días después de un ejercicio prolongado y agotador; el período de recuperación depende mucho de la alimentación de la persona. Una persona que consuma una dieta rica en

hidratos de carbono repone las reservas musculares de glucógeno mucho antes que otra que tome una alimentación mixta o una dieta rica en grasas.

El entrenamiento de resistencia potencia el tamaño y la fuerza de los músculos (p. 1077)

Si los músculos se ejercitan sin carga, aunque sea durante horas, el tamaño o la fuerza aumentan poco. Sin embargo, si los músculos se contraen con la mitad de la fuerza máxima varias veces al día, en tres sesiones semanales, la fuerza aumenta rápidamente y la masa muscular se incrementa. Los experimentos han demostrado que seis contracciones musculares casi máximas realizadas en tres sesiones al día, 3 días por semana, proporcionan un incremento óptimo de la fuerza muscular sin producir fatiga muscular crónica. Casi toda la hipertrofia se debe al incremento en el tamaño de las fibras musculares, aunque el número también se eleva de forma discreta. Otros cambios que ocurren en el músculo durante el entrenamiento son los siguientes:

- Aumento del número de miofibrillas.
- Incremento de las enzimas mitocondriales hasta en un 120%.
- Incremento del 60 al 80% en los componentes del sistema energético de fosfágenos.
- Aumento del glucógeno almacenado en un 50%.
- Aumento de los triglicéridos almacenados en un 75 a 100%.

Fibras musculares de contracción rápida y lenta y diversos tipos de ejercicio (p. 1078)

Las *fibras musculares de contracción rápida* permiten que una persona contraiga sus músculos con rapidez y fuerza. Las *fibras de contracción lenta* son utilizadas para la actividad prolongada de la musculatura de los miembros inferiores. Las diferencias entre las fibras de contracción rápida y lenta abarcan las siguientes:

- Las fibras de contracción rápida tienen aproximadamente el doble de diámetro que las de contracción lenta.
- La actividad de las enzimas de las fibras de contracción rápida que liberan energía a partir de los sistemas de fosfágenos y del glucógeno-ácido láctico es dos a tres veces mayor.
- Las fibras de contracción lenta se utilizan sobre todo para los ejercicios de resistencia, basados en el sistema aeróbico de energía; las fibras de contracción lenta poseen más mitocondrias que las rápidas.
- Las fibras de contracción lenta contienen más *mioglobina,* una sustancia parecida a la hemoglobina que se combina en el músculo con el oxígeno.
- La densidad capilar de las fibras de contracción lenta es mayor que la de las rápidas.

Las fibras de contracción rápida generan mucha potencia a corto plazo, por ejemplo durante un *sprint.* En cambio, las de contracción lenta se emplean en los ejercicios de resistencia, como el maratón.

Respiración durante el ejercicio (p. 1078)

El consumo máximo de oxígeno se eleva durante el entrenamiento deportivo

El consumo máximo de oxígeno (VO_2) de un hombre no entrenado es de 3.600 ml/min; el de un hombre deportista aumenta hasta 4.000 ml/min y el de los corredores de maratón hasta 5.100 ml/min. El VO_2 aumenta durante el entrenamiento, pero los altos valores de los competidores de maratón podrían estar, en parte, determinados genéticamente por factores como una gran capacidad pulmonar, en relación con la superficie corporal, y la fuerza de la musculatura respiratoria.

La ventilación pulmonar durante el ejercicio máximo varía entre 100 y 110 l/min, pero la capacidad respiratoria máxima sobrepasa esta cifra en un 50%. Los pulmones disponen de un mecanismo de seguridad incorporado que se activa cuando se realiza un ejercicio: 1) a grandes alturas; 2) en climas cálidos, o 3) con alguna alteración del aparato respiratorio.

La capacidad pulmonar de difusión del oxígeno aumenta en los deportistas

La capacidad de difusión del oxígeno es la velocidad con la que el oxígeno difunde desde los alvéolos hacia la sangre por cada mmHg de presión del oxígeno. La capacidad de difusión de una persona no deportista se eleva, con el ejercicio, desde un valor en reposo de 23 hasta 48 ml/min por mmHg. La capacidad de difusión aumenta durante el ejercicio, principalmente porque se abren los capilares pulmonares menos perfundidos, que proporcionan una mayor superficie para la difusión del oxígeno.

Aparato cardiovascular durante el ejercicio (p. 1080)

Como se expone en el capítulo 20, el flujo sanguíneo por los músculos aumenta hasta 25 veces durante el ejercicio. Casi todo el flujo sanguíneo muscular ocurre entre las contracciones, puesto que durante estas se comprimen los vasos sanguíneos. El incremento de la presión arterial durante el ejercicio aumenta directamente el flujo. La distensión de las paredes arteriolares por el aumento de la presión reduce la resistencia vascular y acentúa muchísimo el flujo.

El entrenamiento deportivo aumenta el volumen sistólico y reduce la frecuencia cardíaca en reposo

Cuando una persona sana comienza un entrenamiento aeróbico, el tamaño del corazón y el gasto cardíaco máximo aumentan. Por eso, se eleva el *volumen sistólico* y disminuye la frecuencia cardíaca en reposo. La tabla 85-3 ilustra los resultados del entrenamiento. Como puede verse, el volumen sistólico aumenta solo un 50% durante el ejercicio máximo de un corredor de maratón, mientras que la frecuencia cardíaca se eleva en un 270%. El gasto cardíaco se puede calcular a partir de los datos de la tabla 85-3 a través de la siguiente fórmula:

Gasto cardíaco = volumen sistólico × frecuencia cardíaca

Tabla 85-3 Comparación del gasto cardíaco de los corredores de maratón y de las personas no deportistas

Estado	Volumen sistólico (ml)	Frecuencia cardíaca (latidos/min)
Reposo		
No deportista	75	75
Corredor de maratón	105	50
Máximo		
No deportista	110	195
Corredor de maratón	162	185

El aumento de la frecuencia cardíaca eleva proporcionalmente mucho más el gasto cardíaco de un corredor de maratón que el incremento en el volumen sistólico.

El corazón limita la cantidad de ejercicio que puede realizarse

Durante el ejercicio máximo, el gasto cardíaco alcanza el 90% del valor máximo, pero la ventilación pulmonar solo llega al 65% de su capacidad máxima. El aparato cardiovascular suele limitar la cantidad de ejercicio que puede realizarse.

El gasto cardíaco máximo disminuye en todas las cardiopatías, lo que limita la cuantía del ejercicio. Todas las enfermedades respiratorias que reduzcan de manera intensa la ventilación pulmonar o la capacidad de difusión del oxígeno también limitan el ejercicio.

Calor corporal durante el ejercicio (p. 1082)

El cuerpo produce mucho calor durante el ejercicio y los problemas para eliminarlo pueden limitar el ejercicio. Las condiciones cálidas y húmedas disminuyen la pérdida de calor y pueden propiciar un *golpe de calor,* cuyos síntomas se caracterizan por náuseas, debilidad, cefalea, sudoración profusa, confusión, mareos, colapso y pérdida del conocimiento. El tratamiento consiste en reducir la temperatura corporal a la mayor velocidad posible.

La deshidratación también sucede en condiciones cálidas y húmedas durante el ejercicio, y puede inducir náuseas, calambres musculares y otros efectos. Se trata reponiendo las pérdidas de líquidos, sodio y potasio.

Índice alfabético

Nota: Los números de páginas seguidos de «f», «t» y «c» indican figuras, tablas y cuadros, respectivamente.

A

Abandono, 360

Acalasia, esófago, 497

Aceleración lineal, aparato vestibular, 418

Acetil coenzima A (acetil-CoA), 454

- ácido acetoacético, 512-513
- conversión del ácido pirúvico, 505
- degradación de ácidos grasos, 512
- insulina, 586
- metabolismo de las grasas, β-oxidación, 523

Acetil-CoA carboxilasa, 586

Acetilcolina

- efectos, 76
- estimulación de secreciones digestivas, 485
- liberación de las vesículas sinápticas, 53f
- músculo liso gastrointestinal, 472
- neurotransmisor, 344, 454
- receptores, 53, 460
- secreción

en neuronas autónomas, 454
pancreática, 487
unión neuromuscular, músculo
esquelético, 52-54
liso, 60
Acetilcolinesterasa, 344, 454
Acetiltransferasa de colina, 344
Acetona, 512-513
Ácido(s)
acetilsalicílico, 242, 545
acetoacético, formación en el hígado, 512-513
araquidónico, 552
efectos en glucocorticoides, 579
ascórbico, 536
biliares, 491
carbónico, 317, 462
eliminación, sistema respiratorio, 234
cítrico, ciclo
degradación
de los ácidos grasos, 512
de la glucosa, 505
desaminación de proteínas, 520
clorhídrico
digestión de proteínas en el estómago, 484-485
gástrico, secreción, 498

infección bacteriana, 498
úlcera, 498
cólico, 516
desoxirribonucleico (ADN)
control
de formación de ARN, 20-21, 20f
de reparación celular, 26-28
etapa de formación, 21
hebras, 21
reproducción, 26-27
interacción hormona-receptor, 553
proceso de transcripción, 21-24
fólico, 536
maduración de eritrocitos, 256-257
gástrico, secreción por las células parietales, 484
glucurónico, 575
grasos
conversión de hidratos de carbono, 513
degradación
hepática, 512
y oxidación, mitocondrias, 512
difusión placentaria, 617
insulina
oxidación, 587
síntesis, 586

libres, 510
movilización
cortisol, 578
hormona del crecimiento, 560
β-oxidación, 512
transporte en sangre, 510
β-hidroxibutírico, 512-513
láctico
angina de pecho, 158
cinc, 537
glucólisis anaerobia, 508
reconversión en glucosa, 539
nicotínico, 535
pantoténico, 536
paraaminohipúrico (PAH), 211
pirúvico
cinc, 537
conversión a acetil coenzima A, 505
glucólisis, 505
tiamina, 535
pteroilglutámico, 536
ribonucleico (ARN), 23
formación, control del ADN, 20-21, 20f
proceso de transcripción, 21-24
úrico, eliminación por la placenta, 617

Acidosis, 234
  corrección renal, 242-243
  crónica, sistema amortiguador de amoníaco, 240-241
  insuficiencia renal crónica, 242-243
  metabólica, 236, 242
    causas principales, 242
    obstrucción intestinal, 500
  orina, exceso de iones hidrógeno, 239
  potasio, 223
  respiratoria, 236, 242
    descenso en la ventilación, 243
    trastornos patológicos, 243
  secreción de iones hidrógeno, estímulos, 239
  tubular renal, 242-243
Ácinos, 583
Aclaramiento
  de agua libre, 217
  de inulina, 211
  osmolar, 216-217
  renal, 210-212
Aclimatación, grandes alturas, mecanismos, 331
Aclorhidria, 498
Acomodación
  fibra sensitiva, 350
  ojo, 374

Acoplamiento excitación-contracción, 55-56
Acromegalia, 561-562, 588
Acrosoma, 614
Actina, 48-49
  filamentos, músculo
    esquelético, 46f
    liso, 57-58
Activación
  por la luz, rodopsina, 380-381
  por voltaje, proteínas, 32
Activador
  de plasminógeno tisular, 162, 283
  de la protrombina, 279-280
    formación, 280-282
      factor intrínseco, 281-282
      mecanismo extrínseco, 280-281
Acto sexual
  femenino, 613
  masculino, 602-603
Acuaporinas, 32, 562-563
Adaptación
  a la luz, retina, 382
  a la oscuridad, retina, 382
Addison, enfermedad, 209, 222-223, 581
  síntomas, 581

Adelgazamiento, 533
Adenilato
  ciclasa, 589
  ciclasa-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), 552
Adenohipófisis, 555-556, 557t-558t
Adipocitos, 511-512
  regulación de la ingestión de alimentos, 532-533
ADN
  «corrección de lectura», 26-27
  «reparación», 26-27
Adrenalina
  activación por fosforilasa, 504
  control
    de la filtración glomerular, 198
    del flujo sanguíneo, 123, 153
  dilatación del árbol bronquial, 294
  durante la estimulación simpática, 128
  médula suprarrenal, 573
  receptores adrenérgicos, 455
  síntesis y almacenamiento, 551
  utilización de la grasa, 514-515
Agentes expansores de volumen, 163
Aglutinación, 270
Aglutinógenos, anti-A y anti-B, 275
Agonistas colinérgicos, sueño REM, 447

Agrio, sabor, 399
Agua
absorción, 492
células, 10
déficit, excreción renal, 214-215
difusión neta, 34
efecto de enfriamiento, 542
evaporación, 542
exceso, excreción renal, 213-214
excreción, hormona antidiurética, 231
fosforilación oxidativa de hidrógeno, 506
ingestión, insuficiencia cardíaca, 162
membrana celular, 32
oxidación de hidratos de carbono, 527
pérdida de nefronas funcionales, 249-250
presión de vapor, 303-304
alveolar, 329
reabsorción en los túbulos renales
ADH, 210, 214
capilares, peritubular, 201-204
sistema amortiguador de bicarbonato, 235
Agudeza visual, 375-376
fotorreceptores, 375
fóvea, 375, 378
Agujero oval, 623

Aire
alveolar
aire atmosférico, 304-305, 304t
renovación, 304-305
atmosférico, aire alveolar, 304-305, 304t
composición, 303
en el espacio muerto, 293
tipos, 293-294
espirado, 304t, 305
exceso, pulmones, 322-323
movimiento
pérdida de calor, 542
presiones causantes, 290
necesidad, 326
ondas sonoras, 393
presión, buceo en profundidad, 334, 335t
respiración, 329-331, 330t
Ajuste de impedancia, ondas sonoras, 393
Alanina, secreción de glucagón, 589
Alarma/respuesta de estrés, 458
Albúmina, 510, 519
bilirrubina, 525
hormonas tiroideas unidas, 567-568
Alcalosis, 234
corrección renal, 243-244

iones hidrógeno, secreción de los túbulos renales, 241
metabólica, 236, 243
causas, 244
obstrucción intestinal, 500
orina, exceso bicarbonato, 239
respiratoria, 236, 243
aumento de la ventilación, 243-244
Alcohol
metílico, 242
pancreatitis, 499
Aldosterona
absorción de sodio, 493
angiotensina II, 573, 576-577
biosíntesis de esteroides, 574
equilibrio de potasio, 209, 222-223
excreción hepática, 524
funciones, 575-576
regulación de secreción, 577
sintasa, 573, 574f, 576
transporte de electrólitos en otros órganos, 576
unión a proteínas plasmáticas, 574-575
Aldosteronismo primario, 581
Alergia, 267-274
Aleteo auricular, 90
Alimentos, 490

energía, 503
estímulo de las secreciones por el epitelio del tubo digestivo, 483
propulsión y mezcla, tubo digestivo, 478-482
textura, 399
utilización, 528
Almidón, absorción, neonatos, 625
Aloinjerto, 277
Alvéolo(s)
colapso, 290-291
menor tamaño, 291
moléculas de agua, 290-291
dental, 600
pulmonares
flujo espiratorio máximo, 320-321
líquido, 324
transporte de oxígeno, 311-312
unidad respiratoria, 305
Alzheimer, enfermedad, 450-451
Amargo, sabor, 399
Amígdala, 444
proceso mecánico de alimentación, 531-532
α-amilasa, 483
Amilina, secreción de células β, 583
Amilorida, 206
Aminas biógenas, 422-423

Aminoácidos
almacenamiento, 518-519
conjugación, 518
desaminación, 520
hígado, 524
difusión facilitada, 518
efectos del cortisol, 578
energía, 520
esencial, 519-520
fuente de proteínas, 495
glucagón, 583-584
interconversión, 524
reabsorción en los túbulos renales, 202
sangre, 518
secreción de insulina, 588
transporte activo, 36, 518
uniones a péptidos, 518
Amoníaco, 520
Amortiguador, 236f
amoníaco, 240-241
bicarbonato, 235-236
fosfato, 235, 240-241
proteínas, 235
Amplitud del sonido, patrones de vibración inducidos, 395
Ampolla, 418-419

Anafase, 28
Analgesia, sistema, encéfalo y médula espinal, 365-367
Análisis
de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), 554
vectorial, 81-83, *Véase también* Electrocardiogramas (ECG)
Andrógenos
disfunción en la infertilidad, 605
suprarrenales, 573-574, 580
Androstenodiona, 573-574, 580
Anemia, 253-260
aplásica, 259
células falciformes, 259
gasto cardíaco, 148
hemolítica, 259
insuficiencia renal, 251
macrocítica, 536
megaloblástica, 259
pérdida de sangre, 259
perniciosa, 256-257, 498, 535
valores de hematocrito, 181
Anestesia raquídea, 175
Angina de pecho, 158, 167
Angiogenia, 120
Angioplastia coronaria, 158
Angiotensina I, 139

Angiotensina II
bloqueo, 230
control
del flujo sanguíneo, 123
de la presión arterial, 139-141
excreción renal, 230
filtración glomerular, control, 198
formación, supresión, 232
hipertensión, 141
insuficiencia cardíaca, 160-161
reabsorción de sodio y agua, función, 209-210
secreción de aldosterona, 573, 576-577
shock circulatorio, 171
Anhidrasa carbónica, 537
Ano, control nervioso, 472
Anorexia, 533-534
Anticetógenos, 587
Anticoagulantes
intravasculares, 282-283
uso clínico, 284-285
Anticodón, 23
Anticuerpos, 269-271
acción, 270
IgE, alergias, 274
sensibilización, 274

Antidepresivos tricíclicos, 450
Antígeno M, fiebre reumática, 166
Antígenos
  activación de linfocitos T y B preformados, 268-269
  inmunidad adquirida, inicio, 267-269
  moléculas receptoras, unión, 271
α_2-antiplasmina, 283
Antitrombina III, 283
  heparina, 284
Antro, 606-607
  estómago, 479
Aorta
  aumento de la presión, 70
  coartación, 142
  defectos, 169
  presión arterial, 95
  velocidad del flujo sanguíneo, 95, 95t
Aparato
  cardiovascular, cambios durante el ejercicio, 153-154
  respiratorio
    anomalías, alteraciones acidobásicas, 237
    concentraciones de iones hidrógeno, 237
    eliminación de dióxido de carbono, 234
    feto, 622
    funciones, 289

homeostáticas, 4
neonatal, 624-625
sistema amortiguador, 234, 237
vestibular, 417
acciones reflejas, 419
conexiones neuronales, 419-420
equilibrio estático, 420
rotación de la cabeza, 418-419
sistema nervioso central, 419-420
yuxtaglomerular, 118-119
Apetito, 529
Apoferritina, 258
almacenamiento, hígado, 524
Apotransferrina, 258
Apraxia motora, 413
Aprosodia sensitiva, 435
Árbol biliar, funciones, 488
Área(s)
de asociación
límbicas, 433
prefrontal, 434
somatosensitivas, SI y SII, 359
visual, 389
Wernicke, 433-434, 464
de comprensión del lenguaje, 433

hipotalámico-preóptica anterior, regulación de la temperatura, 543
olfatorias
lateral, 402
medial, 402
paraolfatoria, sistema límbico, 441
parietooccipitotemporal, 433
de reconocimiento facial, 433
sensitivas, encéfalo, 126
vasoconstrictora, bulbo raquídeo, 126, 127f
vasodilatadora, bulbo raquídeo, 126, 127f
Arginina, secreción de glucagón, 589
Argyll-Robertson, pupila, 392
Arritmias cardíacas, 86-90
Arteria(s), 93
bloqueo, desarrollo de vasos colaterales, 121
central de la retina, 379
compliancia, presión de pulso, 100
coronaria derecha, 155
distensibilidad, 99
hipofisaria, 556
pH normal en sangre, 234
de la retina, central, 376-377, 379
velocidad del flujo sanguíneo, 95t
y venas
interlobulares, 189-190

interlobulillares, 189-190
umbilicales, 616
volumen arterial, 94
Arterioesclerosis, 100, 101f, 516
Arteriolas, 93
aferentes, 118-119
estimulación simpática, 128
flujo sanguíneo, 95t, 105-106
presión, 95
volumen arterial, 94
Articulaciones
dolor, enfermedad por descompresión, 336
estudio del reflejo de estiramiento, 408
Ascitis, 233, 522-523
Asma, 324
Asta dorsal, médula espinal, supresión del dolor, 365
Áster, 27
Astereognosia, 360
Astigmatismo, 375
Astrocitos, 462
Astronautas, 333
Ataxia, 425
Atelectasia, 324, 336
Ateroesclerosis, 516-517
arterias coronarias, 156

factores de riesgo, 517
fases de desarrollo, 156
HDL, 517
LDL, 516-517
prevención, 517
ATP sintetasa, 507
Audición, 393-398
anomalías, 398
cóclea, 394-397
conducción ósea, 394
determinación del volumen, 396-397
intervalo, 397
mecanismos auditivos centrales, 397-398
membrana timpánica, 393-394
sistema de huesecillos, 393-394
Auerbach, plexo, 472-473
Aumento de peso
almacenamiento de energía, 514
feto, 623
Aurículas
como bombas de fuelle, 68
contracción, ciclo cardíaco, 166
origen de focos ectópicos, 87-88
unidad respiratoria, 305
Autacoides, filtración glomerular, control, 198-199

Autocrina, 549
Autofosforilación, receptores de insulina, 584
Autoinjerto, 277
Automaticidad, cuerpo, 9
Autorregulación, 196
  flujo sanguíneo, 98
Axones, 341
  células ganglionares, nervio óptico, 387
  localización del dolor, 364
  mielínicos, médula espinal, 405
  motoneuronas, 405
  neurohipofisarias almacenadas, 555
  neurotransmisores liberados, 341-342
  retina, 376-377, 387
  sistema CD-LM, 358
  transmisión de señales sensitivas, 400-401
Ayuno, 533-534
  secreción
    de glucagón, 590
    de hormona del crecimiento, 561
Azatioprina, supresión del sistema inmunitario, 277-278
Azoemia, 251

B

Bacterias

extracción de los ganglios linfáticos, 114
fiebre, 545
neumonía, 323
Bainbridge, reflejo, 147
Balismos
cerebelo, 425
ojo, 425
Banda interauricular, anterior, 74
Barorreceptores/reflejo de barorreceptores
control de la presión arterial, 130
cambios en la postura corporal y las actividades diarias, 130
importancia a largo plazo, 130-131
sistema nervioso simpático, 229
Bartolino, glándula, 613
Base
débil, 236
fuerte, 236
Basófilos, 123-124, 265
heparina, 283
hormonas glucoproteicas secretadas, 556
Bastones, 378
adaptación a la luz y la oscuridad, 382
agudeza visual, 375, 378
células ganglionares, 385
circuitos nerviosos, 383

excitación, 380
neurotransmisores utilizados, 384
visión en color, 381
«Bata blanca», efecto, 102
Bazo, 104
Belio, 396
Beriberi, 117, 148, 164, 535
Betz, células, 414
Bicapa lipídica, membrana celular, 11-12
transporte, 31
Bicarbonato
acidosis metabólica, 242-243
alteración del equilibrio acidobásico, 236
aumento, corrección de alcalosis, 243
exceso en la orina, alcalosis, 239
excreción de ácidos, 241
reabsorción en los túbulos renales, 202, 203t, 238-239
de sodio, 235, 244
titulado en relación con los iones hidrógeno, 239
túbulos, 237-238
Bilirrubina
bilis, 525
conjugación, 526
excreción, 525, 525f
formación, 525f, 526

libre, 525
sulfato, 525
Bilis, 488, 491, 525-526
Biliverdina, 525
Blastocisto, 614-615, 615f
Bloqueo
auriculoventricular (AV), 75-76, 87
de rama, anomalías de las ondas T, 85
sinoauricular, 86-87
de la unión auriculoventricular (AV), 87
Boca
digestión de hidratos de carbono, 490
sequedad, 220
Bocio, 571
Bohr, efecto, 616-617
Bomba
ATPasa sodio-potasio
control del volumen celular, 36
potencial de membrana en reposo, 345
secreción de potasio, 224
transporte activo, 35
de calcio, músculo, 61
esquelético, 56
venosa, 104
Borde en cepillo, digestión, 491

Botones sinápticos, 341-342
Bowman, cápsula, 190-191
  filtración glomerular, 196
Bradicardia, 86
Bradicinina, control del flujo sanguíneo, 123
Braxton Hicks, contracciones, 619-620
Broca
  afasia, 435
  área, 413, 433
    movimientos oculares controlados, 413
Brodmann, área, 388-389
  función motora, 412
  lesiones, 360
Bronquíolos, 294-295
  asma, 324
  constricción, sistema nervioso parasimpático, 294-295
  dilatación, adrenalina y noradrenalina, 294
  flujo espiratorio máximo, 320-321
  paredes musculares, 294
  unidad respiratoria, 305
Bronquios, 294-295
  control del flujo sanguíneo, 116t
  mayores, resistencia al flujo aéreo, 294
  paredes musculares, 294
Brown-Séquard, síndrome, 367

Brunner, glándulas, 483
intestino delgado, 488-489
Buceo en profundidad
oxigenoterapia hiperbárica, 337
presiones parciales altas, 334-337
profundidad, presión y volúmenes de gas, 334, 335t
Bulbo
olfatorio, 402
raquídeo
riñón, 189
sueño, 447
supresión del dolor, 365
ventromedial, 440
área inhibidora reticular, 440
vías cerebelosas, 422

C

Cabeza de miosina, contracción muscular, 59
Cadena
de hemoglobina, 257-258
de huesecillos, ondas de sonido, 393
simpática, 125, 127f
de transporte de electrones, fosforilación oxidativa, 506-507
Caja torácica
apertura quirúrgica, desplazamiento de la curva de gasto cardíaco, 150

expansión y contracción de los pulmones, 289-290
Calcio, 494
absorción
intestinal, 593-594, 593f, 597
vitamina D, 536
difusión en miofibrillas, 67
excreción
fecal, 593-594, 593f
renal, 593-594, 596
insuficiencia cardíaca, 161
interacción hormona-receptor, 552
iones
acoplamiento de excitación- contracción, 55-56
coagulación de la sangre, 282
concentración
extracelular, 225-226
del músculo liso, 59, 61
del músculo esquelético, 49
activación del complejo troponina-tropomiosina, 48
líquido extracelular
concentración, 597-598
hormona paratiroidea, 596-597
regulación, 592-594
relación en el hueso, 594-595
metabolismo, 592-600

fetal, 623
plasma, 592-594
reabsorción en los túbulos renales, 210
valores intracelulares, 576
vitamina D en la absorción, 595
Calcitonina, 595, 597
Calmodulina, 59, 552
Calor
energía, 528-529
producto final de la liberación de energía, 539
tasa metabólica medición, 539-540
transferencia en la piel, 541
velocidad de conducción, 541
Caloría gramo, 539
Calorías, 539
aproximadas, hidratos de carbono, grasas y proteínas, 527
Calorimetría directa, 539-540
Calsecuestrina, 56
Cámara membranosa, aparato vestibular, 417
Campo(s)
ocular frontal, 413
receptivo, nervios, 352
visuales
campimetría, 390-391
contralateral, 387-388

lesiones ópticas, efecto, 391-392
nasal y temporal, 390-391
Canales
de calcio
activados por voltaje, 342
bloqueo, sistema de analgesia, 365
dependientes del voltaje, 577
músculo cardíaco, 66
de calcio-sodio
músculo cardíaco, 66
potencial de acción, nódulo sinusal, 73
iónicos activados
por acetilcolina, unión neuromuscular, transmisión del impulso, 52-53
por ligando
activador del segundo mensajero, 342-343
catiónicos y aniónicos, 343
de potasio, potencial de acción
nervioso, 41-43
nódulo sinusal, 73-74
proteicos, 31
activación, 32-33
por voltaje, 32
aldosterona, 575-576
permeabilidad selectiva, 32
semicirculares, 418-419

de sodio
activados por voltaje
excitación neuronal, 345
potencial de acción, 345-346
nervioso, 41-43
membrana postsináptica, 345-346
músculo cardíaco, 66
potencial de acción
nervioso, 42
nódulo sinusal, 73
rápidos, músculo cardíaco, 66
Cáncer, caquexia, 534
Capa
subendocárdica, 65-66
subepicárdica, 65-66
Capacidad
de difusión
tras aclimatación, 332
del oxígeno, deportistas, 634
inspiratoria, 292-293, 292f
pulmonar total (CPT), 292f, 293, 320, 321f
residual funcional, 292f, 293
para el trabajo, ingravidez, 333
vital, 292f, 293
Capacitancia vascular, 99

angiotensina II, efecto, 140
arterial, 100
autorregulación de la presión arterial, 136-137
estimulación simpática, 99-100
venosa, 104
volumen arterial, 100
Capilares
aumento en el número, grandes alturas, 332
difusión, 4
embrionarios, 616
estructura de la pared, 105-106
flujo sanguíneo, 95, 95t, 105-106
funciones, 93
glomerulares, 190-191
presión de filtración neta, 195
líquido extracelular, transporte y mezcla, 4
obstrucción por microburbujas, 336-337
peritubulares, 189-190
poros, 105-106, 107
pulmonares
dinámica, 299-301
presión de filtración media, 300
volumen arterial, 94
Cápsulas articulares, propiocepción, 361
Caquexia, 533-534

Características sexuales secundarias, 580
Cardiopatía
congénita, 165-169
dinámica circulatoria asociada, 168-169
valvular, 165-169
fiebre reumática, 166
soplos cardíacos, 166-168
volumen arterial, 232-233
Carnitina, 512
aciltransferasa, 587, 589
Cartografía, campos visuales, 392
Caseína, 621
Catalasa, 258
Cataratas, 375
Catecolaminas, síntesis, 550-551
Cavidad
nasal, 401
pleural, líquido, 301-302
de la pulpa, 600
Cefaleas, 367-368
Cefalinas, 515
Ceguera
para el color, rojo-verde, 383
nocturna, 380
para las palabras, 433-434

psíquica, 531-532
Células
acidófilas, hormonas secretadas, 556
amacrinas, 383
de la astroglía, 462
bipolares, 383
estimulación por la luz, 384
características básicas, 3
en cesta, 423
ciliadas
aparato vestibular, 418
órgano de Corti, 395
citoplasma, 10, 11f
complejas, 390
control
genético, 20-21
hormonal, 5
deciduales, 618
deshidratación, potasio, 223
diana, receptores hormonales, 551-552
efectoras viscerales, 452
epiteliales
endometrio, 611
mucosa gástrica, 497-498
yemas gustativas, 400

epitelioides, 602
estrelladas, 423
estructura física, 10-15, 11f
funciones, 10-19
fusiformes, corteza cerebral, 432
ganglionares
  tipo W, 385
  tipo X, 385
  tipo Y, 385
granulares, encéfalo, 402
granulosas, folículos ováricos, fase folicular, 606-607
hipercomplejas, 390
horizontales, 383
intercaladas
  renal, 206
  secreción de potasio, 225
lesión, liberación de potasio, 223
líquido extracelular, transporte y mezcla, 4
luteínicas, 608
madre
  células precursoras hematopoyéticas pluripotenciales, 268
  comprometidas, 255
  hematopoyéticas pluripotenciales, 255
  inductores de diferenciación, 255-256
mecanismos de homeostasis, 4-6, *Véase también* Homeostasis

membrana nuclear, 10-11, 11f
de memoria, 269-271
  linfocitos T, 271
microorganismos y células en el cuerpo humano, 3-4
mioepiteliales, 620
  oxitocina, 564
mucosas
  del cuello, 484
  gástricas, 497-498
neuroendocrinas, 549
nucleares profundas, 422-423
núcleo, 10, 11f, 14-15
número, 3
olfatorias, estimulación, 401-402
organización, 10
orgánulos, 11-15, 11f
parafoliculares, 597
parietales (oxínticas), 484
  secreción de ácidos gástricos, 485
en penacho, 402
presentadoras de antígenos, 271-272, 272f
principales, 596
  renales, 206
  secreción de potasio, 224-225
proteínas, 10

reacciones químicas
energía, 503
liberación de calor, 539
receptoras
células gustativas, 400
membrana olfatoria, 401
órgano de Corti, 395
yemas gustativas, 399
simples, 390
sistemas funcionales, 15-19
digestión, 16
extracción de energía, 17-18
ingestión, 15-16
locomoción y movimientos ciliares, 18-19
síntesis estructural, 16-17
sustentaculares, 400
de la teca, 606-607
trofoblásticas sincitiales, 618
unidades vivas, 3-4
Células α, glucagón, 583
Células β, secreción de insulina, 583
Células δ, 485, 583
Células PP, 583
Cemento dental, 600
Centríolos, 27

Centro(s)
de alimentación, 529
de castigo, asociación de la ira, 443
del hambre, 529
respiratorio, 316
aumento de Pco_2, 317
concentración de iones hidrógeno, 317
neuronas, 316
oxígeno, 317
quimiorreceptores periféricos
cambios en la Po_2 arterial, 318
hipoxemia, regulación del nivel de oxígeno arterial, 317-318
reflejo de Hering-Breuer, 316
de la saciedad, 442, 529
de la sed, hipotálamo lateral, 442
vasomotor del tronco del encéfalo, control circulatorio, 126, 127f
del vómito, 499-500
Centrómero, 27
Cerebelo
anomalías clínicas, 425-426
áreas anatómicas funcionales, 421
balismos, 425
circuito neuronal, 421-423
básico, 423f
control motor total, 421-431

fenómenos visuales, 425
funciones
de activación/desactivación, 423-425
motoras, 412, 421
ganglios basales, 421-431
hemisferios laterales, 421
lóbulos floculonodulares, 421
movimientos controlados de la extremidad distal, 424-425
señales de salida (eferentes), 422
sistema motor total, 431
unidad funcional, 422-423
vías entrantes (aferentes), 421-422
zona intermedia, 421
Cerebrocerebelo, 425
α-cetoácido, 519-520, 535
Cetoácidos, ácidos grasos, 587
Cetogenia
diabetes mellitus, 591
glucocorticoides, 521
Cianosis, 326
Ciclo
cardíaco, 67-71, 68f
análisis vectorial, 82
aumento de la presión aórtica, 70
diástole, 67

diseminación del potencial de acción, 66-67
fases, 70
fracción de eyección, 69-70
función auricular, 68
generación de trabajo sistólico, 70
sístole, 67
válvulas cardíacas, 70
ovárico, 606-609, 607f
fase
folicular, 606-608
lútea, 608-609
hormonas ováricas y gonadótropas, 607f
lactancia, 621
ovulación, 608
resumen, 609
rodopsina-retinal, excitación de los bastones, 380
Ciclosporina, supresión del sistema inmunitario, 277-278
Ciego, 480-481
Cigoto, 614-615
Cilios gustativos, 400
Cilios/movimientos ciliares
células, 19
membrana olfatoria, 401
Cinc, 537
Cinetosis, viaje espacial, 333

Cinocilio, 418
Circuito(s)
caudado, 428
neuronales
cerebelo, 421-423
inestabilidad y estabilidad, 353
inhibidores, 353-354
reverberantes u oscilantes, 353
oscilante, grupos neuronales, 353
palidotalámico, actividad motora, 426-427
reverberante, grupos neuronales, 353
Circulación
coronaria, 153-158
angina de pecho, 158
cardiopatía isquémica, 156-158
control, 155
epicárdica y subendocárdica, 155
esplácnica, 476-477, 522
periférica, 93
pulmonar, 93, 296-302
anatomía fisiológica, 296
desplazamiento, lesiones cardíacas, 297
distensibilidad vascular, 99
flujo sanguíneo
distribución, oxígeno alveolar, 298

gasto cardíaco, 297-298
gradiente de presión hidrostática, 298-299
regional, 298-299
zonas, 298-299
gradiente de presión, 97
presiones arteriales, 296-297
sistémica, 93
corazón como bomba, 94
distensibilidad vascular, 99
gradiente de presión, 97
Circulación/aparato circulatorio
aumento de la capacidad, mayor volumen arterial, 233
características físicas, 93-95
circuito completo, 93-95
división, 93
flujo sanguíneo, 94, 96-98
presiones, 95
resistencia, 96-98
volumen arterial, 94
control humoral, 123-124
esplácnico, 522
«estrés-relajación», 100
feto, 622-623
reajustes al nacer, 623-624
líquido extracelular, 4

neonatos, 624
partes funcionales, 93
principios funcionales, 96
reservorios de sangre, 104
Circunvolución(es)
cíngulo, 413-414
poscentral, 400-401
precentral, 412
Cirrosis, 522
Cisternas terminales, músculo esquelético, 55
Cisura calcarina, 388-389
Citocinas, 534, 545, 549
Citocromo(s), 258, 506-507
oxidasa, 258, 506-507
Citocromo A_3, 506-507
Citoplasma, 10, 11f
ATP, 503
transcripción de ADN a ARN, 21-24, 603
Citrato, ion, 282
Clono, 408-409
Cloruro
líquido extracelular, 214
reabsorción en los túbulos renales, 202, 203t
de sodio
diuréticos, 245

insuficiencia renal crónica, 250, 250f
sudor, 543
Coagulación de la sangre, 279-286
anomalías, 524
fibrinógeno, 519
inicio, formación del activador de la protrombina, 280-282
mecanismo, 279-283
Cociente ventilación-perfusión
anomalías, 309-310
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 309-310
vértice y base de los pulmones, 309, 310t
cortocircuito fisiológico, 308-309
efecto, concentración de gas alveolar, 308-310
espacio muerto fisiológico, 309
igual
a cero, 308
a infinito, 308
normal, 308
Cóclea
anatomía funcional, 394
conducción del sonido, 393
Código
genético, tripletes de bases, 21
de palabras, 21
Codones, 22

Coeficiente(s)
de difusión, 307
de filtración
capilar, 109
filtración capilar, 186-187
promedio, 111-112
flujo plasmático renal, influencia en la reabsorción capilar peritubular, 208
glomerular, filtración glomerular, 195-197
Coenzima, 535
Coenzima A (CoA), 536
Colágeno
almacenamiento de aminoácidos, 518
dientes, 600
formación, vitamina C, 536
hueso, 594
Colecistocinina (CCK), 474, 475t
estimulación de la contracción de la vesícula biliar, 488
inhibición del vaciamiento gástrico, 480
regulación de la ingestión de alimentos, 529-530, 532
secreción pancreática, 487
Colesterol, 510
absorción, exógena y endógena, 515
desmolasa, 574
hígado, 512
hormonas

corticosuprarrenales, 516
síntesis, 574
esteroideas, 550
tiroideas, 570
síntesis, 523
transporte de lipoproteínas, 511
Colículo superior
tronco del encéfalo, dolor, 364
vías visuales, 387
Colina, 454
Colitis ulcerosa, 499
Coloide, glándula tiroidea, 565
Color, constancia, 383, 390
Columnas de dominancia ocular, 389
Coma
diabético, 591
hepático, 520
toxicidad por oxígeno como causa, 335
Complejo
de antígenos leucocíticos humanos, tipificación tisular, 277-278
olivar inferior, 422-423
QRS, 78
contracciones prematuras, 88
corriente de lesión, 84
prolongado, 84

registro de derivaciones torácicas, 80
representación vectorial, 82
troponina-tropomiosina, contracción muscular, 48
yuxtaglomerular, 205-206
Compliancia vascular, 99-100, *Véase también* Distensibilidad vascular
Comunicación intercelular, líquido extracelular, 549
Concentración
de sodio, regulación, 213-221
de solutos
concentración de la orina, 214-215
dilución de la orina, 214
líquido extracelular, 213
Conciencia, 436-438
Condiciones de equilibrio
balance energético de ingresos y pérdidas, 527-528
hídrico, 179
Condrocitos, 560
Conducción
electrotónica, 347, 384
saltatoria, 44
del sonido, 393
Conducta
control de estructuras límbicas, 443
funciones de control del hipotálamo, 443
importancia de la recompensa y el castigo, 444

Conductancia, 98
Conducto(s)
alveolares, unidad respiratoria, 305
arterioso
cierre, 623
permeable, 100, 101f, 169
biliares, 525-526
colector
cortical, 191-192
medular, 191-192
renales
ADH, 562-563
concentración de la orina, 213
dilución de la orina, 214
reabsorción, 206-207, 575-576
calcio, 596
deferente, 602
pancreático, 583
bloqueo, 499
semicirculares, 418-419
torácico, 112
venoso, cierre, 624
Conn, síndrome, 222-223, 581
Conos, 378
adaptación a la luz y la oscuridad, 382

agudeza visual, 375, 378
células ganglionares, 385
circuitos nerviosos, 383
neurotransmisores, 384
visión en color, 381
Consumo de oxígeno
tras la actividad agotadora, 539
entrenamiento deportivo, 633-634
trabajo del corazón, 71
Contracción(es)
isométrica, 50
isotónica, 50
muscular, 47-49
calor generado, 541
características del músculo completo, 50-51
energía, 49
esfínteres precapilares, 105
isométrica e isotónica, 50
mecanismo de deslizamiento de filamentos, 47-48
precisión, retroalimentación somatosensitiva, 415
reflejo tendinoso de Golgi, 409
sumación de fuerzas, 51
teoría de la «cremallera», 48
prematuras/extrasístoles, 87-88
uterina

ciclo endometrial, 611
parto, 619
Contraste visual, 384
Contratransporte
membrana celular, 36
de sodio, 36-37
de sodio-calcio, 36-37
de sodio-hidrógeno, 37
túbulo proximal, 238-239, 238f
Control
adaptativo, 8
autónomo, acomodación, 392
conductual, temperatura corporal, 544-545
del flujo sanguíneo
encéfalo, 116t, 119
gasto cardíaco, 116t
humoral, 115-124
local, 115-124
agudo, 116-117
autorregulación, 115, 118
células endoteliales, 119
condiciones basales, 116t
disponibilidad de oxígeno, 116
ejemplos especiales, 117-120
factores angiógenos, 120-121

a largo plazo, 120-121
mecanismos, 115-123
tasa metabólica, 115-118
piel, 116t, 119
riñones, 116t
neurohormonal, actividad cerebral, 440-441
Convergencia, grupos neuronales, 353
Corazón
bomba, 63-72
ciclo, 67-71, *Véase también* Ciclo cardíaco
derecho, 94
músculo, *Véase* Músculo cardíaco
regulación, 71-72
autónoma, 129
ciclo cardíaco, 67-71
conducción, velocidad, 89
control del flujo sanguíneo, 116t
derecho, 65, 94
aumento de tamaño, mareo de las grandes alturas, 333
dilatación, prolongación del complejo QRS, 84
efectos de estimulación simpática y parasimpática, 456
excitación rítmica, 73-77
fetal, 622
hipertrofia, 83-84
insuficiencia, *Véase* Insuficiencia cardíaca

mecanismo de Frank-Starling, 71-72, 146-148
medio conductor, 79
retorno venoso, 151
rotura, infarto de miocardio, 157
sistema excitador y conductor, 73-75
volumen arterial, 94
Corona radiada, 608, 614
Corriente de lesión, 84
eje, determinación del electrocardiograma, 84
punto J, 84
segmento T-P, 84
Corteza
auditiva, 397
cerebelosa, 422-423
cerebral
anatomía fisiológica, 432
áreas de asociación, 433
hemisferios, 435-436
lenguaje, 435
memoria, 436-438
neuronas, 432
pensamientos, 436-438
reflejo miccional, 193
sistema(s)
conductores activadores, 439

nervioso autónomo, 452
transmisión de la señal sensitiva, 400-401
del cíngulo, 433
límbica, 445
motora, 412-413, 426-427
área(s)
especializadas, 413
premotora, 412
suplementaria, 413
excitación de la médula espinal, 414-415
ganglios basales para control cognitivo de secuencias, 428
lesiones, 415-416
motoneuronas espinales, estimulación, 415
movimientos voluntarios, 427-428
circuito del putamen, 426-428, 427f
primaria, 412
retroalimentación somatosensitiva, 415
suplementaria, 428
transmisión de las señales, 413-416
vías
aferentes, 414
eferentes, 414
de fibras, 414
orbitofrontal, 441
prefrontal, proceso mecánico de la alimentación, 531-532

premotora, 412
somatosensitiva primaria, 359
anatomía funcional, 359-360
frente a funciones de asociación, estudios de la lesión, 360
función motora, 413-414
suprarrenal, 573-575
biosíntesis de hormonas, 574f
visual (estriada)
organización y funciones, 388-390
primaria, 388-389, 388f
estructura en capas, 389
manchas de colores, 389
organización vertical en columnas, 389
segregación de las señales visuales, 389
secundaria, 389
vías visuales desde el ojo, 387-388, 388f
Corti, órgano, función, 395-396
Corticosterona, 573
Corticotropina, utilización de la grasa, 515
Corticótropas, 557t-558t
Cortisol
actividad mineralocorticoide, 575
biosíntesis de esteroides, 574
estimulación de ACTH, 579-580
excreción hepática, 524

metabolismo, 577-578
resistencia al estrés, 578
secreción, 573
de la corteza suprarrenal, 577-580
de insulina, 588
síndrome de Cushing, 580-582
utilización de la grasa, 515
Cortisona, 575
Cortocircuito fisiológico, cociente ventilación- perfusión, 308-309
Cosquilleo, percepción, 357
Cotransporte
membrana celular, 36
de sodio, 36
Creatinina, 528
aclaramiento renal, 211
eliminación por la placenta, 617
insuficiencia renal crónica, 249-250
reabsorción en los túbulos renales, 202, 203t
Crecimiento
y desarrollo
estrógenos en la estimulación, 609-610
hormona tiroidea, 569
lineal, hormona del crecimiento, 560
Cresta ampollar, 418-419
Cretinismo, 572

Crisis
addisoniana, 582
convulsivas, toxicidad por oxígeno, 335
Cristalino, ojo
acomodación, 374
cataratas, 375
paso de la luz, 378
principios de refracción, 373
Cromátidas, 27
Cromosomas, 25
interacción hormona-receptor, 553
núcleo, almacenamiento de aminoácidos, 518
ovocito, 614
replicación, 27-28
Cuádriceps, fuerza, 629-630
Cuerda(s)
del tímpano, 400-401
vocales, deglución, 478
Cuerpo(s)
aórticos, quimiorreceptores, 132
calloso, 435
carotídeos, quimiorreceptores, 132
humano
glándulas, sistema nervioso autónomo, 456
organización funcional, 1-9

regulación, 5
variabilidad fisiológica, 9
lúteo
desarrollo del folículo ovárico, 606-608
efecto de la hCG, 617-618
progesterona y estrógeno, 611
polar, ovocito, 614
sináptico, conos o bastones, 379
Cúpula, 418-419
Curariformes, 54
Curva(s)
de disociación de oxihemoglobina, 312-313, 313f
cantidad máxima de oxígeno transportado, 313-314
desplazada hacia la derecha, 314
forma sigmoide, 313
monóxido de carbono, 314-315
de diuresis
determinantes de presión, 136
ganancia de retroalimentación infinita, 135
resistencia vascular periférica total, 136
de flujo-volumen espiratorio máximo, 321-322
de retorno venoso
presión de llenado sistémica media, 150-151
relación entre retorno venoso y presión en la aurícula derecha, 150-151
Cushing

enfermedad, 577
reacción, aumento de la presión en la bóveda craneal, 133
síndrome, 580-582, 588
síntomas, 580

D

Daño cerebral
parálisis de la deglución, 497
shock neurógeno, 175
Defecación, reflejos, 474
Defecto(s)
genético, ceguera para los colores, 383
motores
ictus, 415-416
síndrome de Brown-Séquard, 367
Déficit de pulsos, extrasístoles auriculares, 88
Deglución
control nervioso, 531
fase faríngea, 478-479
mecanismos de parálisis, 497
trastornos, 497
Delirios de grandeza, 450
Demencia, 450-451
Dendritas, 341, 402
excitación de neuronas, 347

postsinápticas, 341-342
Dentina, dientes, 599-600
Deportistas
capacidad de difusión de oxígeno, 634
mujeres y hombres, 629
l-deprenilo, 429
Depresión mental, 450
Derivación(es)
bipolares de las extremidades, electrocardiograma, 79-80
cardiopatías congénitas, 168
coronaria, cirugía, 158
derecha-izquierda, 325
cardíaca congénita, 168
electrocardiograma, 79-80
extremidades, 79-80
ley de Einthoven, 79-80
torácicas, 80
en las extremidades, electrocardiograma
bipolar, *Véase* Derivaciones bipolares de las extremidades, electrocardiograma
unipolar ampliada, 80
hipoxia, 325
izquierda-derecha, cardíaca congénita, 168
torácicas, electrocardiograma, 80
unipolares ampliadas, electrocardiograma, 80
venosa bronquial, 311-312

Derrame pleural, 83-84, 302
Desaminación, aminoácidos, hígado, 524
Descarboxilasa, 535
Descompresión en tanque, mareo por descompresión, 337
Deshidratación
  ejercicio, 635
  obstrucción intestinal, 500
  osmolaridad del líquido extracelular, 223
Deshidroepiandrosterona (DHEA), 573-574
Deshidrogenasa láctica, 508, 537
Desintoxicación, hígado, 524
Desoxicorticosterona, actividad mineralocorticoide, 575
Despolarización
  anomalías, 84
  células
    bipolares, 384
    ganglionares, 385
    olfatorias, 401
  neuronas, 345
  representación vectorial, 82
Desprendimiento de retina, 379
Desvanecimiento, después de un viaje espacial prolongado, 333
Desviación del eje, 82f, 83
Desyodación, hormonas tiroideas, 566-567
Desyodinasa, 566-567

Detección
cinestésica, 361
química, *Véase* Gusto, Olfato
Deuda de oxígeno, 539, 632
Dextrano, solución, 173
Diabetes mellitus (DM), 588, 590-591
adulto, 591
deterioro metabólico, 590
exceso de ácidos metabólicos, 242
filtración glomerular, 195-196
insulinodependiente, 590
juvenil, 590
nefropatía terminal, 248
no insulinodependiente, 590
riesgo de ateroesclerosis, 517
triglicéridos, 512
Diacilglicerol, 552
Diafragma urogenital, 192-193
Diarrea, 242, 499
psicógena, 499
Diástole, 69, 95, 166
Dientes, 599-600
Diferenciación celular, 28
Difosfato de adenosina (ADP), 539
contracción muscular, 631

conversión a ATP, 507
2,3-difosfoglicerato, 314
Difusión, 31-34
agua, 32, 34
y moléculas insolubles en lípidos, 32
aminoácidos, 518
facilitada
por membrana celular, 32, 36
reabsorción en los túbulos renales, 202
glucosa, 503-504
por membrana celular, 31
miofibrillas, contracción del músculo cardíaco, 67
neta de agua, 34, 183-184
simple, por la membrana celular, 32
subtipos, 31
testosterona, 603
velocidad, 32
neta, 33-34
Digestión
células, sustancias extrañas, 16
grasas, 486-487
hidratos de carbono, 490
neonatos, 625
pérdida del jugo pancreático, 498-499
proteínas, 490-491

Digital, 162
Dihidrotestosterona, 603
1,25-dihidroxicolecalciferol, 595
  hormona paratiroidea, 597
  raquitismo, 598-599
  remodelación ósea, 595
Dinucleótido de nicotinamida y adenina, 508, 535
Dióxido de carbono
  capacidad de difusión, 307
  centro respiratorio, 317
  degradación
    de ácidos grasos, 512
    de glucosa, 505
  difusión, membrana placentaria, 617
  ecuación de Henderson- Hasselbalch, 236
  eliminación, 5
    sistema respiratorio, 234
  exceso, 131-132
  flujo sanguíneo cerebral, 462
  oxidación de hidratos de carbono, 527
  sistema de amortiguación de bicarbonato, 236
  transporte, 315
Dipéptidos, 495
Disacáridos, digestión, 490
Disartria, 426

Disco(s)
intercalados, músculo cardíaco, 65
óptico, 391
Disco Z, músculo esquelético, 45
Discriminación de dos puntos, 361
Disdiadococinesia, 423-425
Dismetría, 425
Disnea, 326
Distensibilidad
pulmonar, 290
vascular, 99-100, *Véase también* Compliancia vascular
pulsaciones de la presión arterial, 100-102, 101f
Distensión
cuello uterino, durante el parto, 619
estómago, ingestión de alimentos, 532
Diuresis, 245
por presión, 227-228
Diuréticos, 245-252
ahorradores de potasio, 206
de asa, 205
clases generales, 246t
insuficiencia cardíaca, 161
mecanismos de acción, 245
volumen de orina, aumento, 245
Divergencia, grupos neuronales, 352-353

«Divisa energética», 503, 538
División celular, cigoto, 614-615
Diyodotirosina (DIT), 566, 567f
Dolor, 363
  angina de pecho, 158
  anomalías clínicas, 366-367
  área excitadora del tronco del encéfalo, 439-440
  cefalea, 367-368
  daño tisular, 366
  estimulación eléctrica del alivio, 366
  herpes zóster, 366
  hiperalgesia, 363, 366
  hiperpatía, 366
  lento, 363
  neuralgia del trigémino, 366-367
  referido, 366
  sistema de analgesia, encéfalo y médula espinal, 365-367
  supresión, por el encéfalo y la médula espinal, 365-367
  tic doloroso, 366-367
  vías dobles para la transmisión, 363-364
Donnan, efecto de equilibrio, 110
Dopa, 454
Dopamina, 454
  secreción de prolactina, 620-621
Duodeno

distensión, 532
glándulas de Brunner, 483
vaciamiento gástrico, 479
Duramadre, recepción y transmisión del dolor, 367

E

Edema, 177-188
asma, 324
bloqueo linfático, 187
cerebral, 467-468
agudo, 332-333
extracelular, 186-187
aumento de la filtración capilar, 186-187
intracelular, 186
líquido en el espacio intersticial, membrana respiratoria, 307
presión hidrostática capilar, 112
pulmonar, 300-301
agudo, 332-333
cardiopatías congénitas, 169
causas, 300-301
factores agudos de seguridad, 301
con infarto de miocardio, 157
letal, 301
progresivo de larga evolución, 163
sistema linfático, 301

toxicidad por oxígeno, 336
Edinger-Westphal, núcleo, 392
Efecto
«ahorra grasas», hidratos de carbono, 514
antiinflamatorio, glucocorticoides, 578-579
Einthoven, ley, 79-80
Eje
eléctrico medio, ventrículos, 82-83
desviación
derecha, 83
izquierda, 82-83, 82f
hipotalámico-hipofisario- testicular, 604f
Ejercicio
aparato cardiovascular, 634-635
calor corporal, 635
flujo sanguíneo en el músculo esquelético, 153-154
músculos, 629-633
potasio liberado del músculo esquelético, 223
recuperación de sistemas de energía, 632
relación de ventilación-perfusión en los pulmones, 309, 310t
respiración, 633-634
regulación, 318-319
secreción de glucagón, 590
Electrocardiografía, 78-80
Electrocardiogramas (ECG)

alto voltaje, 83
análisis vectorial, 81-83
  complejo QRS, 82
  corriente de lesión, 84
  desviación del eje, 82f, 83
  eje eléctrico medio, 82-83
  onda P, 82
  onda T, 82, 85
  principios, 81-83
  representación de potenciales eléctricos, 81-83
  vector medio instantáneo, 81
anomalías del voltaje, 83-84
ciclo cardíaco, 82
complejo QRS, 82
contracciones ventriculares, 78-79
derivación(es), 79-80
  bipolar, 79-80
  ley de Einthoven, 79-80
  tórax, 80
  unipolar ampliada, 80
normal, 78-80, 82
onda P, 82
onda T, 82
posición del corazón, 82
voltaje del potencial, 81

Electroencefalografía, ondas cerebrales, 447-448
Electrólitos
absorción por el colon, 496
aldosterona en el transporte, 576
células, 10
difusión placentaria, 617
reabsorción durante la sudoración, 543
regulación renal, 194
Embarazo, 614-621
aumento de la capacidad de circulación, 233
factores hormonales, 617-618
fisiología de la mujer, 606-613
placenta, 617
toxemia, 142-143
Émbolos, 284
Emetropía, 374
Emulsión, digestión de la grasa, 491
Enanismo, 561-562
Encefalinas, 365
Encéfalo
capacidad anaerobia, 468
centro vasomotor, 126, 127f
control del flujo sanguíneo, 116t, 119
desplazamiento de las señales nerviosas, 341
efecto de la insulina, 586

estados de actividad, 446-451
filtración del líquido capilar, 110
funciones intelectuales, 432-438
inestabilidad funcional, 353-354
intoxicación por oxígeno, altas presiones, 335
mecanismos conductuales y motivacionales, 439-445
señales del tronco del encéfalo, 439-440
metabolismo
flujo sanguíneo relacionado, 468
REM, 446
regulación de la ingestión de alimentos, 529
sinapsis químicas y eléctricas, 342
sistema(s)
de analgesia, 365-367
conductores activadores, 439-440
linfático, 465
Endocitosis, 15-16, 571
Endocrinología
introducción, 547-554
mantenimiento de la homeostasis, 549
mensajeros químicos, 549
regulación de los procesos corporales, 549
Endometrio
ciclo mensual, 610-611
fase

proliferativa, 611
secretora, 611
involución del cuerpo lúteo, 611
menstruación, 611
preparación del óvulo, 606
estrógenos, 609-610
implantación del blastocisto, 615, 615f
Endometriosis, 613
Endoprótesis, arteria coronaria, 158
Endorfinas, 365
Endotelina, 119-120
control de la filtración glomerular, 198
Endotoxinas, shock, 172
Energía
abundancia, insulina, 584
aerobia, 538-539
almacenamiento, regulación, 528-533
anaerobia, 508, 538-539
frente a aerobia, 538-539
contracción muscular, 49
depósitos, depleción en el ayuno, 534
encéfalo, 468
entradas y salidas, 527-528
regulación, exceso de hidratos de carbono, 514
reserva energética, 538

Enfermedad(es)
autoinmunitarias
enfermedad de Graves, 571-572
fiebre reumática, 166
hipertiroidismo, 571-572
hipotiroidismo, 572
por descompresión, 336
de membranas hialinas, 324
óseas, 598-599
pulmonar obstructiva, 322
tromboembólicas, 284
Enfisema
pulmonar, 83-84
crónico, 322-323
efectos fisiológicos, 323
relación ventilación- perfusión, 309-310
trastornos acidobásicos, 237
Enfriamiento, pérdida de calor, 542
Enlaces
fosfato, alta energía, 22
peptídicos, 518
Enteritis, 499
Enterocitos, secreción, 495
Entorno
interno

control, 1-9
líquido extracelular, 4
pérdida de calor relacionada, 542
Entrenamiento de resistencia, mejora de la fuerza muscular, 632-633
Enzimas, 12, 633
digestivas, secretadas por los ácinos pancreáticos, 486-487
pancreáticas proteolíticas, 491
proteolíticas, 491
fertilización del óvulo, 614
hormonas proteicas/peptídicas, 550
Eosinófilos
parasitosis, 265
producción, 265
Epidídimo, 602
Epífisis
cierre, hormona del crecimiento, 560
crecimiento, estrógenos, 610
Epiglotis, 478
Epilepsia, 448-449
Epitelio
alveolar, 300, 305
estómago, 497-498
respiratorio, 295
trompas de Falopio, 614
tubo digestivo, estimulación de las secreciones, 483

Epítopos, 267
Eplerenona, 206
Equilibrio
  aparato vestibular, 417
  en la dieta, 527-537
  estático, 417-418
  glomerulotubular, 207-210, 227
  hídrico
    diuresis por presión, 227-228
    natriuresis por presión, 227-228
    neonato, 624
  sensaciones vestibulares, 417-420
  vestibulocerebelo, función, 424
Equivalente energético del oxígeno, 539-540
Erección, acto sexual masculino, 602
Eritroblastosis fetal, 276-277
Eritrocitos, 253-260
  concentración de hemoglobina, 255-259
  destrucción, 525-526
  eritropoyetina, 256-257, 257f
  fetal, 622
  función principal, 255
  génesis, 255-256
  maduración final, 256-257
  masa, mareo de las grandes alturas, 333

normal, 255
vitamina B_{12}, 535-536
Eritropoyetina, 256-257, 257f
testosterona, 603
Escape
de sodio, 581
ventricular, 76
Esclerosis, 516
glomérulos, 248
Escorbuto, 536
Escotoma, 391
Escotopsina, 380
Esfingomielinas, 515
Esfínter(es)
esofágicos
inferior
incapacidad de relajación, 497
onda peristáltica, 479
superior, deglución, 478
vómitos, 499-500
ileocecal, 480
pilórico, 472-473
vaciamiento gástrico, 479
precapilares, 105
vejiga, 192

Esmalte, dientes, 599-600
Esófago
  acalasia, 497
  peristaltismo, 478
  trastornos, 497
Espacio(s)
  ingravidez, 333
  intercelulares, 471
  muerto fisiológico, 309
  perivascular, encéfalo, 465
  sináptico, 52
Espasmos
  bronquiolares, asma, 324
  de rodilla, reflejo de estiramiento, 408
Espasticidad, 417
Espermátides, 601
Espermatocitos, 601-602
Espermatogenia, 601-602
  estrógenos, 602
  formación de espermatocitos, 601-602
  hormona
    foliculoestimulante, 601
    luteinizante, 601
  inhibina, 605
  proceso de maduración, 602

testosterona, 601
transformación
de espermátides, 602
de espermatogonias, 601-602
Espermatozoides, 602
fertilización del óvulo, 614
formación, 601
infertilidad, 605
Espermiogenia, 602
Espinocerebelo, 424-425
Espiración, 82
desplazamiento de la curva de gasto cardíaco, 150
forzada, medición, 320, 321f
músculos, 289-290
presión alveolar, 290
Espirómetro, volúmenes y capacidades pulmonares, 291-292
Espironolactona, 206
Esquizofrenia, 450-451
Estafilococos, respuesta inflamatoria, 263
Estapedio, músculo, 393
Estasis sanguínea, 172
Estatinas, 517
Estatoconia, 417-418
Estenosis
aórtica, 100, 101f

mitral, 168
válvulas cardíacas, 166, 168
Estereocilios, 418
Estereopsia, 376
Estetoscopio, auscultación, 101, 165
Estigma, folículos, durante la ovulación, 608
Estilo de vida sedentario, obesidad, 533
Estimulación
por debajo del umbral, grupos neuronales, 352-353
eléctrica, alivio del dolor, 366
grupos neuronales, 352-353
por la luz, células bipolares, 384
simpática
capacitancia vascular, 99-100
tasa metabólica, 540
táctil, 365
tubo digestivo, 483
umbral, grupo neuronal, 352-353
Estímulo(s)
activación de receptores del dolor, 363
mecánicos, dolor rápido, 363
de privación de oxígeno, 318
químicos, dolor lento, 363
repetitivos, detección, 361
respiratorio, 317

secreción de ADH, 219
sensibilidad de los receptores sensitivos, 349
sensitivo
adaptación del receptor, 350
intensidad, 350
térmicos, dolor, 363
Estiramiento
cuello uterino, durante el parto, 619
duramadre, cefalea, 367
meninges, cefalea, 367-368
sistólico, 156-157
útero, 619
Estirón, estrógenos, 610
Estómago
absorción, 497-498
digestión de proteínas, 484-485
distensión, 532
funciones motoras, 479-480
hidratos de carbono, 490
mecanismo de mezcla, 479
obstrucción distal, 500
relajación, con la entrada del alimento, 479
retropulsión, 479
trastornos, 497-498
Estradiol, 609-611

Estrechamiento del orificio pupilar, 374
Estreñimiento, 499
Estreptococos, respuesta inflamatoria, 166, 263
Estrés
  emocional, 448
  mecánico, remodelación ósea, 595
  secreción de ACTH, 578
  utilización de la grasa, 515
Estrías grasas, 516
Estribo, 393
Estrógenos
  colesterol, 516
  crecimiento y desarrollo, 609-610
  depósito de grasa, 610, 629
  deseo sexual, 613
  durante el embarazo, 618
  espermatogenia, 602
  estimulación de la actividad osteoblástica, 610
  excreción hepática, 524
  funciones, 609-610
    reproductoras femeninas, 606
  hormonas hipotalámico- hipofisarias, 612
  lactancia, 620-621
  metabolismo proteico, 521
  osteoporosis, 599

parto, 619
proteínas totales, 610
tasa metabólica, 610
Estructuras subcorticales, sistema límbico, 441
Estructuras/sistema límbicos, 441-444
anatomía funcional, 441-443
funciones, 443
de control conductual, 443
específicas, 444-445
transmisión de la señal olfativa, 402
Excreción
renal, calcio y fosfato, 593-594
PTH, 596
regulación, 597-598
de sal, angiotensina II, efecto, 140
tubular renal
agua, hormona antidiurética, 231
angiotensina II, 230
calcio, 225-226
hormona paratiroidea, 226
potasio, regulación de la aldosterona, 209
sodio, factores
hormonales, 229-231
nerviosos, 229-231
Exocitosis, liberación de hormonas, 550

Exoftalmos, 571
Expresión génica, 20-21, 20f
  control promotor, 24-25
Extrasístoles, *Véase* Contracciones prematuras
Eyaculación, 602-603
Eyección ventricular, torsión del ventrículo izquierdo, 65-66

F

Facilitación
  de neuronas, 352
  sináptica, 436-438
Factor(es)
  de coagulación, formación, 524, 536-537
  de crecimiento similares a la insulina (IGF), 560-561
  estabilizador de la fibrina, 280
  inhibidor de la prolactina, 620-621
  intrínseco, 256-257
    absorción de vitamina B_{12}, 498
    deficiencia, 536
    secreción por las células parietales, 485
  de necrosis tumoral α, 534
  de relajación derivado del endotelio, 119
  tisulares locales, contracción del músculo liso, 57-59
Factor VII, 524
Factor VIII, deficiencia, 284

Factor X, 281
activación, 281-282
formación del activador de protrombina, 282
Factor XI, activación, 281
Factor XII, activación, 281
Fagocitosis, 261
neutrófilos y macrófagos, 262
pirógenos, 545
sistema del complemento, 270-271
Fallot, tetralogía, 168
Falopio, trompas
entrada del óvulo, 614-615
fertilidad, 614
obstrucción, 613
transporte del cigoto, 614-615
Faringe, 478-479
Fármacos
adrenérgicos, 459
nicotínicos, 460-461
secreción de ADH, 563
simpaticomiméticos, 459-460
sistema nervioso autónomo, 459-460
Fascículo
auriculoventricular (AV), conducción del impulso, 73
longitudinal medial, 419

paleoespinotalámico, 363-364
Fase
cefálica, secreción pancreática, 487
folicular, ciclo ovárico, 606-608
gástrica, secreciones gástricas, 486
intestinal, secreciones digestivas, 486
lútea, ciclo ovárico, 608-609
proliferativa, ciclo endometrial, 611
secretora, ciclo endometrial, 611
Fatiga, sinapsis, 346-347
Fecundidad
hombres, 602
mujeres, 613
Fenilefrina, 459
Fenómenos liminales, 350
Ferritina, 258
almacenamiento, hígado, 524
Feto
ajustes, vida extrauterina, 623-624
aparato
circulatorio, 622-623
reajustes al nacer, 623-624
respiratorio, 622
crecimiento y desarrollo funcional, 622-626
hemoglobina, 616

metabolismo, 622-623
riñones, 622
sistema nervioso, 622
tubo digestivo, 622
Fibra(s)
ascendentes, 422-423
colinérgicas simpáticas, glándulas sudoríparas, 543
del dolor espinorreticulares, 408
funciones motoras, 408
geniculadas tipo M, 389
gustativas, vías de transmisión, 400-401
lentas, 50
musculares
de contracción
lenta, 633
rápida, 633
esqueléticas, 45-46, 46f, 52-55
intrafusales, 406
lisas, 57
rápidas y lentas, 50
tipo Ia, 407
tipo Ib, 409
musgosas, 422-423
nerviosas, 43-44
amielínicas, 43-44

auditivas, potenciales de receptor de las células ciliadas, 395-396
cerebelo, 429
clasificaciones y funciones, 351f
entrada al tronco del encéfalo, 357-358
mielínicas
conducción «saltatoria», 44
velocidad de conducción, 44
motoras, vejiga, 193
periféricas, 351-352
sensitivas
médula espinal, 357-358
mielínicas, 409
reflejo de retirada (flexor), 409
vejiga, 193
velocidad de conducción, 44
vías de transmisión del dolor, 363-364
paralelas, cerebro, 422-423
parasimpáticas sacras, 454
rápidas, 50
reticulocerebelosas, 422
sensitiva, 352
acomodación, 350
fenómenos liminales, 350
sumación, 352
velocidad de conducción, 351

simpáticas, acomodación, 392
somatosensitivas, 416
vestibulares, 422
Fibras A, 351
Fibras C, 351
transmisión(es)
del dolor, 363-364
sensitivas, 357
Fibras/neuronas posganglionares
acomodación, 392
bloque
simpático y parasimpático, 460-461
de transmisión del impulso, 461
Fibrilación
auricular, 89-90
ventricular, 89, 157
Fibrina, conversión de fibrinógeno, 280
Fibrinógeno, 519
coágulos, 263
conversión a fibrina, 280
formación en el hígado, 519, 524
Fibrinolisina, 611
Fibroblastos, 511-512, 516
Fick, procedimiento, gasto cardíaco, 152
Fiebre

control de la filtración glomerular, 200
«crisis», 545
pirógenos, 545
punto de ajuste, reinicio, 545
regulación de la temperatura corporal, 545
reumática, 166, 274
tasa metabólica, 540
Fijación, ojo, 391
Filamentos de miosina, músculo
esquelético, 45-46, 46f
liso, 58
Filtración
glomerular, 193-200
aclaramiento renal para el cálculo, 211
cápsula de Bowman, 196
coeficiente de filtración en el capilar glomerular, 195-197
control renal del flujo sanguíneo
mecanismos intrarrenales, 198-199
sistemas neurohumorales, 198-199
determinación, 195-197
excreción de sodio, 227
flujo sanguíneo, 197-198
influencia de la fracción de filtración, 196
insuficiencia cardíaca, 161
nefropatía crónica, 249

presión
arterial, 199-200
coloidosmótica, 196
hidrostática glomerular, 196-197
tasa de filtración de potasio, 223-224
tratamiento crónico con diuréticos, 245
del líquido capilar
determinantes, 108-112
equilibrio de fuerzas, 110-111, 111t
fuerzas primarias, 108-112
Filtrado glomerular
características, 214
composición, 195
Fisiología
del deporte, 627-635
aparato cardiovascular, 634-635
calor corporal, 635
mujeres y hombres deportistas, 629
músculos, 629-633
respiración, 633-634
humana, 3
mecanismos de homeostasis, 4-6, *Véase también* Homeostasis
Fístula arteriovenosa, insuficiencia cardíaca de alto gasto, 148, 164
Flavoproteína, 506-507
Flujo

espiratorio máximo, 320-322, 321f
en masa, 108, 201-202
sanguíneo, 96-98
autorregulación, 98
cambios, remodelación vascular, 121-123, 122f
capilares, 105-106
cerebral, 462-464
autorregulación, 462-463
edema cerebral, 467-468
medición, 462
microcirculación, 463-464
presión, 465-466
arterial, 462-463
shock circulatorio, 172
sistema nervioso simpático, 463
digestivo, control nervioso, 476-477
estimulación simpática, 476-477
formas algebraicas, 97
gradiente de presión, 96-98
hematocrito, 98
hígado, 522-523
intercambio de nutrientes, 107
ley de Poiseuille, 97
partes de la circulación, 94
piel, 541

pulmonar, relación de ventilación alveolar, 308
renal, 195-200
autorregulación, cambios en la presión arterial, 199-200
componente de retroalimentación tubuloglomerular, 199-200
mecanismo miógeno, 200
presión hidrostática capilar glomerular, 196
mecanismos de control, filtración glomerular
control por hormonas y autacoides, 198-199
mecanismos intrarrenales, 198-199
sistemas neurohumorales, 198-199
superficie transversal, 94-95, 95t
transitorio, 94
vasoconstricción, 477
velocidad, 94-95
viscosidad, 97
Flúor, 537
Focos ectópicos, 87-88
Folículo(s)
antrales, 606-607
glándula tiroidea, 565
ováricos, desarrollo, 606-608
vesicular, 606-607
Formación reticular
protuberancia y mesencéfalo, 439-440
tronco del encéfalo

actividad motora, 408
componentes, 419-420
control de los movimientos oculares, 391
dolor, 364
núcleos, soporte contra la gravedad, 416
Fosfágenos, sistema energético, 631
Fosfatasa alcalina no específica de tejidos (TNAP), 594
Fosfatidilinositol, 552, 576
Fosfato
de calcio, 537, 621
del dinucleótido de nicotinamida adenina, 535
Fosfato/iones fosfato, 494, 537
absorción intestinal, 593-594, 597
excreción
fecal, 593-594
renal, 593-594, 597
insuficiencia renal crónica, 250, 250f
líquido extracelular
regulación, 592-594
relación ósea, 594-595
metabolismo, 592-600
niveles de osteomalacia, 251
reabsorción en los túbulos renales, 210
Fosfocreatina, 631
amortiguador de ATP, 538

contracción muscular, 49
Fosfodiesterasa, 381
Fosfofructocinasa, 507-508, 589
Fosfolipasa, efectos de los glucocorticoides, 579
Fosfolipasa C, 552
Fosfolípidos, 510, 515-516
hígado, 512
de la membrana plasmática, 552
síntesis, 523
transporte de lipoproteínas, 511
Fosforilación
contracción del músculo liso, 59
glucogenólisis, 504
glucosa, 504
interacción hormona-receptor, 552
oxidativa, 505
hidrógeno, formación de ATP, 505-507
mitocondrias, 506, 506f
Fosforilasa, 504
Fósforo, 537
metabolismo fetal, 623
Fotopigmentos, retina, 378-379
Fotopsina, 378-379, 381
Fotoquímica de la visión, 380-382
activación de rodopsina por la luz, 380-381

ciclo rodopsina-retinal, 380
colores, 381
Fotorreceptores, 349
bastones y conos
adaptación a la luz y la oscuridad, 382
agudeza visual, 378
anatomía, 378
neurotransmisores, 384
circuitos nerviosos, 383
estimulación, 384
Fóvea, 375, 378
fotorreceptores, conos y bastones, 378
agudeza visual, 378
Fracción de eyección, 69-70, 163-164
Frank-Starling, mecanismo, 71-72, 146-148
Frecuencia
cardíaca
bradicardia, 86
electrocardiograma, 78
estimulación
parasimpática, 125
simpática, 125
gasto cardíaco, 147
hormonas tiroideas, 570
reposo, 634-635

sueño REM, 446
taquicardia, 86
de sonido
determinación, 396
patrones de vibración inducidos, 394
Fructosa, 494-495, 503
conversión, hígado, 523
Fructosa-1,6-difosfato, 507-508
Fuerza(s)
de la contracción, 48-49
muscular, 51, 58
elásticas
tejidos pulmonares, 290
tensión superficial, 290
electromotriz (FEM), difusión de iones, 39
muscular
entrenamiento de resistencia, 632-633
ingravidez, 333
de prensión, músculos, 629-630
Función(es)
corporales, regulación, 457
endocrina, páncreas, 583
exocrina, páncreas, 583
intelectuales, encéfalo, 432-438
mental, shock circulatorio, impacto, 176

motora
control por la corteza y el tronco del encéfalo, 412-420
corteza cerebral, 412
papel del tronco del encéfalo en el control, 416
renal, recién nacido, 624
reproductoras masculinas, 601-605
acto sexual, 602-603
espermatogenia, 601-602
infertilidad, 605

G

Galactosa, 494-495, 503
  conversión, hígado, 523
Ganancia, sistemas de control, 7
Ganglios
  basales, 431
    funcionales, 428-429
    funciones motoras, 412, 426-430
    patrones de actividad motora, 426-428
    síndromes clínicos resultantes, 429-430
  simpáticos, 452
Ganglios/células ganglionares
  enfermedad de Hirschsprung, 499
  simpáticos, 452
Gangrena gaseosa, 337
Gases, volumen y presión, buceo en profundidad, 335t
Gasto
  cardíaco, 146-152
    control por retorno venoso, 146-148
    curva, 148
    definición, 146
    ejercicio, 153-158, 634-635, 634t
    estenosis mitral, 168
    factores periféricos, 149

flujo sanguíneo tisular local, 96
grandes alturas, 332
hormonas tiroideas, 569-570
tras infarto de miocardio, 156-157
insuficiencia cardíaca, 160
métodos de medición, 151-152
patológicamente
alto, 148-149
bajo, 148-149
predicción de la ley de Ohm, 147-148
regulación, 94
análisis cuantitativo, 149-151, 149f
del flujo sanguíneo tisular, 147-148
respuestas compensadoras, 161-162
shock circulatorio, 170
deterioro progresivo, 171-172
irreversible, 172-173
séptico, 175
energético
caquexia, 534
frente a ingestión de energía, obesidad, 533
gravedad, 539
Gastrina, 484
células (células G), 485
estimulación de la secreción gástrica, 485

motilidad intestinal, 474, 475t
Gastritis, 497-498
aclorhidria, 498
hipoclorhidria, 498
Generación del trabajo sistólico, ciclo cardíaco, 70
Genes
control
de la función celular
actividad bioquímica, 24-25
reparación celular, 26-28
del núcleo celular, 20-21, 20f
obesidad, 533
síntesis de proteínas, 20-21, 20f
Gigantismo, 561-562
Glándula(s)
apocrinas, 456
bulbouretrales, 602
oxínticas (formadoras de ácido), 484
paratiroidea, hipertrofia, 596
pilóricas, 484
pineal, función, 601-605
salivales, 483
sudoríparas, 542-543
estimulación de los nervios simpáticos, 456
suprarrenal, 573

colesterol, 515-516
control del flujo sanguíneo, 116t
uretrales, 602
Glaucoma, 376-377
α-glicerofosfato, 513
Glicerol, 512
Globina, 257-258
Globo(s)
oculares, protrusión, 571
pálido, 426
lesiones, 428
Globulina, 519
fijadora de la tiroxina (TBG), 567-568
formación en el hígado, 524
unión
a corticoesteroides, 574-575
a hormonas sexuales, 603
Glomerulonefritis, 274
Glomérulos, 190-191
Glucagón, 578, 583-591
activación
por adenilato ciclasa, 589
de la fosforilasa, 504
funciones, 588-590
metabolismo, 583-584

promoción de la hiperglucemia, 589
secreción
aminoácidos, 589
ayuno y ejercicio, 590
glucosa, 589
inhibición por somatostatina, 590
síntesis, 583-584
Glucemia
en ayunas, 587-588
efectos del cortisol, 578
encéfalo, 586
Glucocinasa, 504, 586
Glucocorticoides
control de la filtración glomerular, 200
deficiencia, 582
efectos antiinflamatorios y antialérgicos, 578-579
funciones, 577-580
metabolismo proteico, 521
secreción, 573
shock séptico, 176
supresión
inmunitaria, 578-579
del sistema inmunitario, 277-278
utilización de la grasa, 515
Glucogenia, 504

Glucógeno
almacenamiento
de glucosa, insulina, 584-585
hígado y músculo, 504
ayuno, 534
conversión de aminoácidos, 519
energía anaerobia, 538
formación, 504
fosforilasa, 586, 589
gránulos, 504
músculo, 49
reposición, músculo, 632
resistencia, 630, 631t
sintasa, 586, 589
sistema del glucógeno-ácido láctico, 631-632
Glucogenólisis, 504
glucagón, 589
insulina, 586
Glucólisis, 505, 631-632
ácido pirúvico, 505, 519-520
anaerobia, 508
inhibición del glucagón, 589
insulina, 584-585
regulación, 507-508
Gluconeogenia, 509

ayuno, 534
diabetes mellitus, 591
efectos del cortisol, 578
enzimas principales, 586, 589
estimulación del glucagón, 589
glucocorticoides, 521
hígado, 523
insulina, 586
Glucoproteínas, hormonas, 556
Glucosa
células cerebrales, 586
concentración normal, hígado, 523
control de la secreción de glucagón, 589-590
difusión
insulina, 584-585
placenta, 617
digestión de hidratos de carbono, 490
efectos del cortisol, 578
fosfatasa, 504
fosforilación, 504, 538
oxidativa, ATP, 505
glucólisis, 505
insulina
captación y almacenamiento en el hígado, 585-586
disponibilidad, 520

tejido adiposo, 586
liberación de energía, vía
glucolítica, 504-505
de la pentosa fosfato, 508-509
mecanismo de cotransporte del sodio, 494
metabolismo fetal, 622-623
oxidación, regulación, 507-508
proveniente de la sangre, 468
reabsorción en los túbulos renales, 202, 203t
activa secundaria, 203
transporte, membrana celular, 503-504
activa, 36
insulina, 503-504
Glucurónido, 525
de bilirrubina, 525
Glutamato, sabor *umami*, 399
Glutamina, 240
metabolismo, 241
Goldblatt, hipertensión, 142
dos riñones, 142
Goldman, ecuación, 39, 41f
Golgi
aparato, 13
procesamiento de sustancias formadas en el retículo endoplásmico, 16-17
síntesis hormonal de proteínas/péptidos, 550

células, 423
órgano tendinoso, 409
control de los movimientos límbicos distales, 424
retroalimentación de la contracción muscular, 415
reflejo tendinoso, 409
Golpe de calor, 635
Gonadotropina coriónica humana, 617-618
Gonadótropo, 555-556, 557t-558t, 605
Gradiente
electroquímico, transporte activo, 35-37
reabsorción en los túbulos renales, 202
de presión, 96-98
Grandes alturas
aclimatación
capacidad de difusión pulmonar, 332
mecanismos, 331
alcalosis respiratoria, 244
Pco_2 alveolar, 330t
policitemia fisiológica, 259-260
Po_2, 330t
Granulocitos, 261-266
aumento de la producción, cuarta línea de defensa, 264
tiempo de vida, 261
Gránulos secretores, 550
Grasas

absorción, 488, 495
neonatos, 625
conversión de aminoácidos, 519
depósitos, 511-512
adipocitos, 511-512
estrógenos, 610
hígado, 512
digestión, 491-492
ayuno, 534
condiciones de equilibrio, 527
formación de hidratos de carbono, 509
frente a hidratos de carbono, energía, 514
insaturadas, 517
oxidación, vitamina E, 536
metabolismo
diabetes mellitus, 590
hígado, 523-524
insulina, 586-587
neutras, 510
síntesis, hidratos de carbono, 514
utilización en energía, hormona del crecimiento, 560
Gravedad
gasto de energía externa, 539
ingravidez en el espacio, 333
soporte del cuerpo, 416

Graves, enfermedad, 571
Grelina, regulación de la ingestión de alimentos, 529-530
Gris periacueductal, dolor, 365
Grupos neuronales, 352
  convergencia, 353
  divergencia de señales aferentes, 352-353
  señales
    eferentes, 353
    excitadoras e inhibidoras, 353
  sistemas aferentes, 352-353
Gusto, 399-402
  potencial del receptor, 400
  transmisión de señales en el sistema nervioso central, 400-401
  umbral, 399-400
  yemas gustativas, función, 399

H

Habituación, 436
Habla, control del área motora, 413
Hashimoto, enfermedad, 572
Haustras, 481
Heces
  formación, 496
  movimiento rápido a través del intestino grueso, 499
  nitrógeno excretado, 528

propulsión a través del intestino grueso, 481
reflujo, prevención por la válvula ileocecal, 480
Helicobacter pylori, secreción de ácidos gástricos, 498
Hematocrito, 98, 181
aclimatación, 331-332
mareo de las grandes alturas, 333
policitemia vera, 260
Hemo, 257-258
Hemofilia, 284
Hemoglobina
aclimatación, 331-332
afinidad de monóxido de carbono, 314-315
bilirrubina procedente del metabolismo, 525
concentración, eritrocitos, 255-259
desoxigenada, hipercapnia, 326
fetal, 616
formación, 257-258
Po_2 constante, mantenimiento, 314
sangre venosa, 313-314
saturación porcentual, 312
transporte de oxígeno, 312-315
cantidad máxima, 313-314
unión de oxígeno, 258
buceo en profundidad, 334-335
pago de la deuda de oxígeno, 539

Hemorragia, compliancia diferida inversa, 100
Hemostasia, 279-286
Henderson-Hasselbalch, ecuación, 236
Hendidura sináptica, 341-342
Henle, asa, 191-192
  concentración de la orina, 214
  dilución de la orina, 215
  reabsorción, segmento ascendente y descendente, 205
  secreción, iones hidrógeno, 238-239, 238f
Henry, ley, 303, 306f
Heparina, 283
Hercios (Hz), 395
Hering-Breuer, reflejo, 316
Herpes zóster, 366
  infección vírica, 366
Hidratos de carbono
  absorción, 494-495
  células, 10
  cociente respiratorio, 528
  membrana celular, 12
  metabolismo, 501-509
    diabetes mellitus, 590
    hígado, 523-524
    insulina, 503-504, 584-586
    magnesio, 537

tiamina, 535
síntesis
de grasas, 514
de triglicéridos, 513-514
Hidrocefalia, sistema del líquido cefalorraquídeo, flujo, 466
Hidrógeno
aceptor, vitamina B_{12}, 535-536
átomos
degradación
de los ácidos grasos, 512
de la glucosa, 505
fosforilación oxidativa, formación de ATP, 505-507
transportador, vitamina B_2, 535
Hidrólisis
mecanismo de digestión, 490-492
triglicéridos, 512
Hidroxiapatita, cristales, 594
dientes, 599-600
Hidróxido de sodio, 236
11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, 575
17-hidroxilasa, 573, 574f
Hidroxilo, iones, fosforilación oxidativa de hidrógeno, 506
Hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, 517
Hidroxiprolina, 536
Hierro, 494, 537

almacenamiento, 258-259
hígado, 524
metabolismo, 258-259
transporte, 258-259
Hígado, 522-526
almacenamiento
de hierro, 524
de vitaminas, 524
cirrosis, 522
control del flujo sanguíneo, 116t
depósitos de grasa, 512
formación
de ácido acetoacético, 512-513
de lipoproteínas, 511
de proteínas plasmáticas, 519-520
de vitamina D, 595
funciones
de desintoxicación, 524
homeostáticas, 4-5
metabólicas, 523-524
almacenamiento
de hierro, 524
de vitaminas, 524
coagulación, 524
grasas, 523-524

hidratos de carbono, 523-524
hormonas y xenobióticos, 524
proteínas, 524
hormonas corticosuprarrenales, metabolismo, 575
insulina, metabolismo
de las grasas, 587
de los hidratos de carbono, 585-586
neonatal, 624-625
preprocesado de linfocitos B, 268
producción de eritropoyetina, 256
reservorios de sangre, 104
secreciones biliares, 488
síntesis de lipoproteínas, 523
sistema
linfático, 522-523
vascular, 522-523
testosterona, 603
Hiperalgesia, 363, 366
Hiperbarismo, 334
Hipercalcemia, 225-226
Hipercapnia, 326
Hipercolesterolemia familiar, ateroesclerosis, 516-517
Hiperemia reactiva, 117
Hiperglucemia
promoción por glucagón, 589

secreción de insulina, 588
Hiperlipidemia, riesgo de ateroesclerosis, 517
Hipermetropía, 375
Hiperparatiroidismo, 598
Hiperplasia suprarrenal bilateral, 580
Hiperpolarización
aparato vestibular, 418
bastones fotorreceptores, 380-381
células bipolares, 384
fibras, 76
neuronas, 345
Hiperpotasemia, 222
Hiperreflexia, 415-416
Hipersensibilidad, 274, 324
Hipertensión, 137-139
angiotensina II, 141
coartación aórtica, 142
deterioro de la circulación renal, 141-143
esperanza de vida, 137
insuficiencia renal asociada, 138
nefropatía terminal, 248
preeclampsia asociada, 142-143
primaria (esencial), 143
riesgo de ateroesclerosis, 517
sistema

renal-líquidos corporales, 195-196
renina-angiotensina, 139-143
con sobrecarga de volumen, 138-139
Hipertiroidismo, 148, 571
Hipertonía, 415-416
Hipervolemia
insuficiencia cardíaca, 159-160
lesiones de válvulas cardíacas, 167
Hipocampo, 444
estructuras límbicas, 402
Hipoclorhidria, 498
Hipófisis
anterior (adenohipófisis), 555
irrigación, 556
tipos de células, 555-556
hipotálamo, 555-556
hormonas masculinas, 603
posterior (neurohipófisis), 555
hipotálamo, 562-564
oxitocina, 619
regulación
de los procesos corporales, 549
de la reproducción femenina, 606
secreción de TSH, 570-571
tallo, 555

utilización de la grasa, 515
Hipoglucemia, secreción de glucagón, 589
Hipoparatiroidismo, 598-599
Hipopotasemia, 222
Hipotálamo
anatomía funcional del sistema límbico, 441-443
área olfatoria medial, 402
centros del hambre y la saciedad, 529
leptina, 532-533
neuronas
y neurotransmisores, 529-531
POMC, 529-531
control
autónomo, 452
de la hormonas hipofisarias, 555-564
de la secreción hipofisaria, 556-559
eminencia media, 556
hipófisis, 555-556
origen de fibras multicapa, 422-423
regulación
de la reproducción femenina, 606
de la temperatura, 543-545
área preóptica hipotalámica anterior, 543
fiebre, 545
punto de ajuste, 544

señales de dolor, 364
sueño, 447
Hipotensión, ADH, 563-564
Hipotiroidismo, 572
Hipotonía, 426
Hipovolemia, ADH, 563-564
Hipoxemia
desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina, 314
regulación del nivel de oxígeno arterial, 317-318
Hipoxia, 332-333
anemia drepanocítica, 259
atmosférica, 325
deficiencia del transporte de oxígeno, 325-326
factores inducibles, 120
grandes alturas, 329-333
por hipoventilación, 325
inicio de la respiración, 623
Hirschsprung, enfermedad, 499
Histamina, 485
control del flujo sanguíneo, 123-124
estimulación de la secreción gástrica, 485
Homeostasis, 4-6
aparato circulatorio, 4
eliminación de productos finales del metabolismo, 5
mantenimiento, 549

nutrientes, 4-5
protección del cuerpo, 6
regulación de las funciones corporales, 5
reproducción, 6
Hormigueo o acorchamiento, 367
Hormona(s)
activación por la fosforilasa, 504
adenohipofisarias, 555-556, 557t-558t
adrenocorticótropa (ACTH), 556
secreción
de aldosterona, 577
de cortisol, 573
anabólica, insulina, 587
antidiurética (ADH), 549
concentración en la orina, 214, 217
control del flujo sanguíneo, 123
descompensada, tratamiento, 162
dilución de la orina, 214
excreción de agua, 231
funciones fisiológicas, 562-564
insuficiencia cardíaca, 161
regulación
de la osmolaridad del líquido extracelular, 213
de la secreción, 219t
síntesis, hipotálamo, 555

cetógenas, 560, 589
concentración(es)
  del músculo liso, 61
  en sangre, medición, 553-554
control de la filtración glomerular, 198-199
corticosuprarrenales, 573-582
  anomalías en la secreción, 580-582
  metabolizadas en el hígado, 575
  química de la secreción, 573-575, 574f
  unión a proteínas plasmáticas, 574-575
del crecimiento
  adenohipófisis, 555-556
  depósito de proteínas en los tejidos, 560
  efectos anabólicos, 561
  funciones fisiológicas, 559-562
  metabolismo proteico, 520-521
  promoción del crecimiento lineal, 560
  secreción de insulina, 588
  tasa metabólica, 540
  utilización de hidratos de carbono, 560
diabetógenas, 560, 578
endocrinas, 549
esteroideas, 550
estimulante(s)
  de los melanocitos (MSH), 556

de los melanocitos α (α-MSH), 529-530
de la tiroides (TSH, tirotropina), 570-571
células basófilas, 556
crecimiento de la tiroides, 571
embarazo, 568
secreción de hormonas tiroideas, 570-571
femeninas, 606-613
foliculoestimulante (FSH), 555-556
desarrollo del ovario, 606-607
espermatogenia, 601, 605
hormonas hipotalámico- hipofisarias, 612
menopausia, 612-613
pubertad, 612
funciones reguladoras, 5
gastrointestinales, 474, 475t
regulación de la ingestión de alimentos, 529
secreción de insulina, 588
hipofisarias, control, hipotálamo, 555-564
hipofisótropas, 549, 559t
hormonas de liberación e inhibición, 556-559
inhibidora(s)
hipofisótropas, 556-559, 559t
de la hormona del crecimiento, 559t
de la prolactina, 559t
liberadora(s)

de corticotropina, 559t
secreción de cortisol, 579-580
de gonadotropina (GnRH), 559t
hombres, 603
mujeres, 606
proteínas G, 343, 401, 552
hipofisótropas, 556-559, 559t
de la hormona del crecimiento, 559t
de tirotropina (TRH), 559t, 570-571
luteinizante (LH), 555-556
espermatogenia, 601
formación de testosterona, 605
mujeres, 606
desarrollo del ovario, 606-607
hormonas hipotalámico- hipofisarias, 612
menopausia, 612-613
pico, 608
pubertad, 612
receptores, unión a la gonadotropina coriónica humana, 617-618
mecanismos de acción, 551-553
mediación
por la estimulación de la síntesis de proteínas, 553-554
por los segundos mensajeros, 552-553
metabolismo
hígado, 524

de los lípidos, 511-512
neurohipofisarias, 555
ováricas
funciones, 609-611
interrelación entre hormonas hipotalámico- hipofisarias, 611-613
paratiroidea (PTH), 225-226, 596-597
calcio
y fosfato, 596
reabsorción, 210
excreción de calcio renal, 226
formación de vitamina D, 595
raquitismo, 598-599
remodelación ósea, 595
secreción, concentración de calcio extracelular, 596-597
peptídicas, 550
proteicas, 550
regulación, 96
de la función corporal, 549
retroalimentación negativa, 551
sexuales
masculinas, 603-605
tasa metabólica, 540
secreción, 573
tiroideas, 565-572
funciones, 568-570

crecimiento y desarrollo, 569
sistema nervioso, efectos excitadores, 570
tasa metabólica celular, 569
transcripción génica, 568-569
libres, influencia por TBG, 568
metabolismo, 567-568
secreción, 565-568
promoción de TSH, 571
regulación, 570-571
síntesis, 550-551, 565-568
pasos, 565, 566f
promoción de TSH, 571
tasa metabólica, 540
transporte, 567-568
utilización de la grasa, 515
tróficas, 555-556
Hueso
calcificación, 594
calcio
y fosfato
depósito de iones en el líquido extracelular, 595
hormona paratiroidea, 596
hormona paratiroidea, 225-226
composición, 594-595
control del flujo sanguíneo, 116t

crecimiento y proliferación, testosterona, 603
depósito de calcio, 536
distribución de calcio, 597
efectos de los estrógenos, 610
temporal, detección vestibular, 417
transmisión del sonido, 394
Humor
acuoso, 376
vítreo, 376
Huntington, enfermedad, 430
Huso(s)
mitótico, 27
musculares, 406-409
control de movimientos límbicos distales, 424
función, 408
del receptor, 406-407
reflejo de estiramiento, 407-408
respuestas dinámicas y estáticas, 407

I

Ictericia, 624-625
Ictus, 415-416
volumen
fisiología del deporte, 634-635, 634t
hormonas tiroideas, 570

incremento, insuficiencia aórtica, 167
presión de pulso, 100
Íleon, 480-481
Imagen visual, análisis, 390-392
Impulso nervioso, 43, *Véase también* Potencial de acción
receptores sensitivos, transducción del estímulo fisicoquímico, 350
transmisión, músculo esquelético, 52
Inanición, 533-534
Incisura, 70
Índice
de masa corporal (IMC), 533
de refracción, luz, 373
Inductores del crecimiento, células madre, 255-256
Infarto de miocardio
agudo, 84
causas de muerte, 156-157
concentración de potasio, 157
espasmo coronario, 156
recuperación de la función con tratamiento, 157-158, 160
Infección
eosinófilos, 265
fiebre reumática, 166
resistencia, 261-266
inmunidad y alergia, 267-274
leucemias, 265-266

neutrófilos y macrófagos, 262
Infertilidad masculina, 605
Inflamación, 261-266
basófilos, 265
formación de pus, 264-265
macrófagos
invasión de tejido inflamado, tercera línea de defensa, 264
primera línea de defensa, 263
respuesta, 263-265
médula ósea, cuarta línea de defensa, 264
meníngea, cefalea, 367-368
mucosa gástrica, 497-498
neutrófilos
invasión de tejido inflamado, segunda línea de defensa, 263-264
respuesta, 263-265
nódulo o haz AV, 87
primeros resultados, 263
Información
sensitiva, tubo digestivo, 529
visual, análisis, 389-390
Ingestión
de agua
en condiciones de equilibrio, 134-137, 179, 180t
hipertensión con sobrecarga de volumen, 138
regulación en el cuerpo, 442

sistema renina-líquido corporal, 134-137
tratamiento crónico con diuréticos, 245
alimentos, 478-479
fase faríngea, 478-479
regulación, 528-533
centros nerviosos, 529-532
hipotálamo, 529
control del proceso mecánico, 531-532
neuronas y neurotransmisores en el hipotálamo, 529-531
neurotransmisores y hormonas en el hipotálamo, 531t
factores que regulan la cantidad, 532-533
inmediata, 532
intermedia, 532-533
mecanismos de retroalimentación, 530f
tardía, 532-533
células, 15-16
de líquido, *Véase* Ingestión de agua
de sal
hipertensión con sobrecarga de volumen, 138
tratamiento crónico con diuréticos, 245
tasa metabólica, 540
Ingravidez, espacio, 333
Inhibición
recíproca, 409
sináptica, 436-438

tubo digestivo, 474
Inhibidores de la monoaminooxidasa, 450
Inhibina, 605, 612
Inmunidad, 267-274
adquirida, 267-269
antígenos, inicio, 267-269
linfocitos, 267-268
tolerancia a los tejidos propios, 273-274
celular, 267, 271-273
globulinas, 519
humoral, 269-271
células de memoria, 269-271
inmunoglobulinas, 270
sistema del complemento, 270-271
por linfocitos B, 267
por linfocitos T, 267
Inmunoglobulinas, 270
estimulantes de la tiroides, 571-572
Inspiración
desplazamiento de la curva de gasto cardíaco, 150
músculos, 289
presión alveolar, 290
Insuficiencia
aórtica, 100-101, 101f, 167
cardíaca, 159-164

alto gasto, 164
bajo gasto, 162-163
causa, 159
compensación rápida, 159-162
derecha, 162
dinámica circulatoria, 159-162
edema pulmonar, 162-163
con fracción de eyección
conservada, 163-164
reducida, 163-164
izquierda
edema pulmonar, 162
larga evolución, 163
unilateral, 162
reserva cardíaca, 163
respuestas crónicas, 159-160
sistólica, 163-164
renal, transfusión, 276
respiratoria, 320-326
fisiopatología, 322-324
hipercapnia, 326
hipoxia, 324-326
métodos de estudio, 320-322
Insulina
abundancia energética, 584

autofosforilación de receptores, 584
difusión de glucosa, 503-504
efectos metabólicos, 584-588
encéfalo, 586
metabolismo, 583-584
de la glucosa, 584-585
de las grasas, 586-587
de los hidratos de carbono, 584-586
proteico, 587
potasio, 222
receptor, 584
regulación de la ingestión de alimentos, 529-530
resistencia, 591
secreción
células β, 583
control, 587-588
deterioro, 591
glucosa, 587-588
hiperglucemia, 588
síntesis, 583-584
transporte de aminoácidos, 520
utilización de la grasa, 514
Intercambio gaseoso, principios físicos, 303-310
Interdependencia, estabilización de los alvéolos, 291
Interleucina 1, 545

Interleucinas, 272-273
Interneuronas
encefalina, supresión del dolor, 365
excitadoras, producción de señales, 353
inhibidoras, 423
estabilidad de los circuitos neuronales, 353-354
reflejo de retirada (flexor), 409
motoneuronas, raquídeas, 409
motor control, raquídeo, 405
reflejo extensor cruzado, 410
Intersticio renal, lesión, nefropatía crónica, 249
Intervalo P-Q, 78
Intervalo P-R, 78, 87
Intervalo Q-T, 78
Intestino
absorción de calcio y fosfato, 593-594, 593f
delgado
absorción, 492-495
contracciones segmentarias, 480-481
obstrucción, 500
secreciones, 488-489
trastornos, 498-499
grueso
absorción, 496
obstrucción, 500

secreciones, 489
trastornos, 499
Introito, 613
Iones
absorción, 492-494
cloruro, excitación neuronal, 345
hidrógeno
amortiguación, líquidos corporales, 235-236
amortiguadores de fosfato y amoníaco, generación de nuevo bicarbonato, 240-241
centro respiratorio, 317
concentración
aparato respiratorio, 237
aumento, ventilación pulmonar, 237
regulación, 234, 235f-236f
desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina, 314
difusión en el epitelio del estómago, 497-498
estímulo de la privación de oxígeno, 318
exceso, 131-132
en la orina, acidosis, 239
excreción, corrección renal de la acidosis, 242-243
flujo sanguíneo cerebral, 462
insuficiencia renal crónica, 250, 250f
regulación renal, 237-239
secreción

asa de Henle, 238-239, 238f
transporte activo primario, 239
en los túbulos renales, 238-239, 238f
aumento en la Pco_2, 241-242
concentración extracelular, 241-242
cuantificación, 241-242
potencial de Nernst, neuronas, 345
sinapsis eléctricas, 342
sodio, 493-494
Ionóforo, proteínas del receptor postsináptico, 342-343
Iris, 374, 456
Isoinjerto, 277
Isoproterenol, 459
Isquemia
cerebral, 138
coronaria
lesiones valvulares aórticas, 167-168
shock circulatorio, 171
nódulo o haz AV, 87
renal, 142
Istmo, trompa de Falopio, 614-615

K

Kerckring, pliegues, 492
Kilocaloría, 539

Klinefelter, síndrome, 605
Korotkoff, ruidos, 101-102
Kwashiorkor, 527-528

L

Laberinto membranoso, 393
Lactancia, 620-621
  estimulación mecánica, 620-621
  estrógeno y progesterona, 620-621
  oxitocina, 564, 620-621
Lactante, ajuste a la vida extrauterina, 623-624
Lactosa, 490, 621
Lactótropos, 557t-558t
Lámina, transmisión del dolor, 363-364
Langerhans, islotes, 583
Laringe, 478
Leche
  composición, 621
  eyección, 620
  formación, 620
  reflejo de eyección, 564
Lecitina, 491, 515
Lemnisco lateral, 397
Lengua, 400
Lenguaje

aferencias y producción, 435
corteza cerebral, 435
Lepra, oxigenoterapia hiperbárica, 337
Leptina, regulación de la ingestión de alimentos, 529-530, 532-533
Lesión(es)
renal aguda (LRA), 245-247
subtalámicas, 428
Leucemias, 265-266
Leucocitos, 261-266, 545
cinco tipos, 261
génesis, 261-262
Leucotrienos, 579
Ley del intestino, 474
Leydig, células, 603-605
Liberación de energía
mitocondrial, 17-18
triglicéridos, 514-515
Lieberkühn, criptas, 489
Ligamentos, 393
Linaje
linfocítico, leucocitos, 261
mielocítico, leucocitos, 261
Linfa, 112-114
transporte de quilomicrones, 510-511
Linfedema, 186

Linfocinas, 272-273
Linfocitos, 262
  inmunidad adquirida, 267-268
  grandes, citotóxicos granulares, 545
Linfocitos B, 268
Linfocitos T, 268
  activación, por antígenos, 268-269
  activados, 268, 271-273
  células
    de memoria, 271
    presentadoras de antígenos, 271-272, 272f
  citotóxicos, 273
  colaboradores, 272-273
  preprocesado, timo, 268
  proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad, 271-272
  receptores de antígenos, 271-272
  sensibilizados, 268-269
  supresores, 273
  tipos y diferentes funciones, 272-273
Lipasas
  lipoproteínas, 510, 587
  pancreáticas, 491
  sensibles a hormonas, 587
  triglicéridos sensibles a hormonas, 514-515
Lípidos

células, 10
grasas, 511-512
membrana celular, 11-12
metabolismo, 510-517
síntesis por el retículo endoplásmico, 13
transporte, líquidos corporales, 510-511
Lipoproteínas, 511
de alta densidad (HDL), 511
prevención de la ateroesclerosis, 517
ateroesclerosis, 511
de baja densidad (LDL), 511
formación en el hígado, 511
de muy baja densidad (VLDL), 511
síntesis en el hígado, 523
transporte de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos, 511
Líquido(s)
cefalorraquídeo (LCR), 464-468
absorción, 464-465
amortiguación del encéfalo, 464
barrera hematoencefálica, 466-467
eliminación, cefalea, 367-368
espacio perivascular, 465
flujo, 465f, 466
formación, 464-465
presión, 465-466

coclear, 393
corporales
amortiguación de H^+, 235-236
diarrea, 242
efectos de la insuficiencia renal, 251
osmolalidad, ADH, 562-563
osmolaridad, función de los riñones, 213
volúmenes, medición, 182, 183t
extracelular (LEC), 4, 177-188
bicarbonato
aumento, alcalosis metabólica, 243-244
disminución, 242-243
sal, 235
composición, 181, 181t
riñones, regulación, 5
comunicación intercelular, 549
concentración de iones hidrógeno
estímulos para la secreción en los túbulos renales, 241-242
orina, 234
distribución
del calcio, regulación, 597
entre los espacios intersticiales y el sistema vascular, 229
osmótica, 182-184
entorno interno, 4
mezcla, 4

nutrientes, origen, 4-5
osmolaridad
aumento, potasio, 223
regulación, 213-221
ADH, 218-219, 220-221
angiotensina II y aldosterona, 221
concentración de sodio, 217-219
sed, 220-221, 220t
sistema de osmorreceptores-ADH, 218-219
productos finales metabólicos, eliminación, 5
regulación del fosfato, 592-594
sistemas de control, 6
transporte, 4
volumen
aldosterona, 231
condiciones que causan grandes incrementos
volumen arterial, 232-233
volumen arterial normal, 233
estados anómalos, 184-186
mecanismos renales de control, 226-227
solución
hipertónica, efecto, 184, 185f
hipotónica, efecto, 184, 185f
isotónica, efecto, 184, 185f
tratamiento crónico con diuréticos, 245

intersticial, 10, 181
pH, 234
pulmonar
dinámica, 299-300
volumen, aumento de más del 50%, 301
renal, osmolaridad
concentración de la orina, 214
dilución de la orina, 214
transferencia de nutrientes y solutos, 107
intracelular (LIC), 177-188
composiciones, 181, 181t
distribución osmótica, 182-184
estados anómalos, 184-186
intraocular, 376-377
pleural, 296-302
producción, *Véase* Orina, producción
prostático, 602
sistema linfático hepático, 522
Lisis, 270
Lisosomas
secreción de la hormona tiroidea, 566-567
shock circulatorio, 172
sistema digestivo intracelular, 13
Litiasis
biliar, 499

renal, 196, 247
Lóbulo(s)
floculonodulares, cerebelo, 421
parietal, corteza motora, 413-414
Locomoción, células, 18-19
Lupus eritematoso, 248-249, 274
Luz
desplazamiento a través de objetos transparentes, 373
índice de refracción, 373
intensidad, 381
mecanismo del color oponente, 386
paso por la retina, 378

M

Macrófagos
ateroesclerosis, 516
defensa contra las infecciones, 262
espumosos, 516
fagocitosis, 262
invasión del tejido inflamado, tercera línea de defensa, 264
primera línea de defensa, 263
respuesta
control de retroalimentación, 264
en la inflamación, 263-265
tejido, 545

tisulares, 261-262
tuberculosis, 324
Mácula densa, 118-119
Magnesio, 494, 537
Mal de altura agudo, 332-333
Malnutrición, tasa metabólica, 540
Malonil-CoA, 586
Maltosa, 490
Mamas, desarrollo
estrógenos, 610
progesterona, 610
Mamótropos, 557t-558t
Manchas de color, 389
Manguito, presión arterial, 101-102
Marcapasos ectópico, 75
Mareo de las grandes alturas, crónico, 332-333
Martillo, 393
Masa
corporal
magra, hormonas del crecimiento, 560
pérdida, captación de energía insuficiente, 527
muscular
aumento, 51
deportistas masculinos y femeninos, 629
ósea total, hormonas del crecimiento, 560

Masticación, control nervioso, 531
Mastocitos, 123-124, 265
heparina, 283
Matriz orgánica, hueso, 594
Mecanismo
de cerrojo, contracción del músculo liso, 58-59
de deslizamiento de los filamentos, contracción muscular, 47-48
de inhibición lateral
células de la retina, 384
sistema CD-LM, 361
oponente del color, 386
quimiosmótico, 506, 506f
de relajación ante el estrés, 144
sangre, 100
tricolor, detección del color, 382-383
Mecanorreceptores, 349
Meconio, 622
Médula
espinal
daños, síndrome de Brown-Séquard, 367
desplazamiento de las señales nerviosas, 341
fibras nerviosas, 363-364
sensitivas, 357-358
funciones motoras, excitación por la corteza, 414-415
hemisección, 367

motoneuronas, 415
reflejos, 403-411
extensor cruzado, 410
flexor, 409
funciones motoras, 405
funciones sensitivas, 405
receptores sensitivos, 406-409
locomotores, 410
micción, 193
organización, 405
posturales, 410
retirada, 409
sistema de analgesia, 365-367
transección, 411
vías cerebelosas, 430
ósea
aumento de la producción de granulocitos y monocitos, cuarta línea de defensa, 264
leucocitos formados, 261
no funcionantes, anemia asociada, 259
preprocesamiento, 273-274
linfocitos B, 268
suprarrenal, 573
fibras nerviosas simpáticas, 453
función, 457-458
hormonas, 550

Megacolon, 499
Megaesófago, 497
Megaloblastos, 256, 259
Meissner
  corpúsculo, 355
  plexo, 473
Melanina, 379, 556
Melanocortina, obesidad, 530-531
Membrana(s)
  aracnoideas, 464
  basolateral, 575-576
    reabsorción en los túbulos renales, 202
  celular, 10-11
    bicapa, 11-12, 31
    difusión, 31-34
    receptores hormonales, 551-552
    subunidades de insulina, 584
    transporte, *Véase* Transporte activo
  luminal, reabsorción en los túbulos renales, 202
  nuclear, 10-11, 11f
  olfatoria, 401
  postsináptica, 52-53
  respiratoria
    capacidad de difusión, 307-308
      disminuida, 323

capas, 305
optimización para el intercambio de gases, 306-307
diferencia de presión, 307
difusión de oxígeno y dióxido de carbono, 303-310
factores que determinan la velocidad, 307
grosor, 306
superficie, 307
velocidad de difusión de gases, 307
tectoria, 394
timpánica, 393-394
Memoria, 341
consolidación, 438
corteza cerebral, 436-438
comisura anterior para transmitir los pensamientos, 435-436
a corto plazo, 437
funciones en la facilitación y la inhibición sinápticas, 436-438
intermedio a largo plazo, 437
a largo plazo, 437-438
partes del encéfalo, 438
sensibilización, 436
trabajo, 434
Menarquia, 612-613
Menopausia, 612-613
osteoporosis, 599
Mensajeros químicos, 549

nerviosos, 549
neuroendocrinos, 549
Menstruación, 610-611
lactancia, 621
Merkel, discos, 355-356
Mesencéfalo, 439-440
Metaarteriolas, 105
Metabolismo
basal, 540
neonatal, 625
divisa energética, 538
encéfalo, 468
fetal, 622-623
hígado, 523-524
mineral, 537
neonatal, 625
oxidativo
energía aerobia, 538
músculo esquelético, 49-50
vitaminas, 534
Metafase, 27-28
Metarrodopsina, 380
Meynert, núcleo basal, 450
Mezcla de sangre venosa, 311-312
Miastenia grave, 54-55, 274

Micción, 189, 192-193
Micelas, 491-492
Microcirculación, 105-114
  cerebral, 463-464
  estructura, 105-106, 106f
  sistema linfático, 112-114
Microvellosidades
  absorción digestiva, 492
  yemas gustativas, 400
Miliosmol, 183
Mineralocorticoides
  deficiencia, 581
  funciones, 575-577
  secreción, 573
Miofibrillas, músculo esquelético, 45-46, 46f
Mioglobina, 258, 539
  fibras de contracción lenta, 633
Miopía, 375
Miosina
  cinasa, 59
  fosfatasa, 59
  moléculas, 47
Mitocondrias
  degradación y oxigenación de ácidos grasos, 512
  fosforilación oxidativa, 506

liberación de energía en las células, 13-14, 17-18
matriz, degradación de la glucosa, 505
reacciones oxidativas para energía, 17-18
shock circulatorio, impacto, 176
síntesis de hormonas corticosuprarrenales, 574
Mitosis, 27
Mixedema, 572
Moco, membrana olfatoria, 401
Moléculas
de agua, colapso de los alvéolos, 290-291
insolubles en lípidos, membrana celular, 32
odorantes, 401
Monocitos
ateroesclerosis, 516
aumento de la producción, cuarta línea de defensa, 264
período de tránsito, 261-262
Monofosfato
de adenosina (AMP), 539
cíclico (AMPc), 562-563
células olfatorias, 401
cortisol, 579
glucogenia, 504
contracción muscular, 631
de guanosina cíclico (GMPc), 381, 553
Monoglicéridos, 495

Monosacáridos, 490, 503
Monóxido de carbono, transporte de oxígeno, 314-315
Monoyodotirosina (MIT), 566, 567f
Motilidad gastrointestinal
  estómago, funciones motoras, 479-480
  movimientos, 474-476
    colon, 481-482
    control nervioso, 472-474
    intestino delgado, 480-481
  principios generales, 471-472
  sistema nervioso entérico, 472-474
Motilina, 474, 475t
Motoneuronas
  del asta anterior, 405
    células de Renshaw, 405
    inhibición, 409
    motoneuronas γ, 405
    motoneuronas α, 405
    respuestas del huso muscular, control, 406
  medulares, 415
  tracto rubroespinal, 417
  visceral, 453
Movimiento(s)
  amebiano, 19
  circular, fibrilación ventricular, 89, 157

corporales
amortiguación, 424-425
detección, 355, 361
movimientos oscilantes o espasmódicos, 407-408
rápidos, 425
voluntarios, corteza motora, función, 412
detectores, 350-351
de las extremidades, control, 424-425
finos de las manos, 413
de mezcla, gastrointestinales, 474
estómago, 479
oculares
búsqueda y fijación, 391-392
control, 391-392
por la corteza motora, 413
sacádicos, 391, 425
de persecución, ojo, 391-392
propulsivos, gastrointestinales, 474
rápidos, teoría de encendido/apagado del cerebelo, 425
sacádicos, ojo, 391, 425
secuenciales, 425
cerebelo, 425
Mucina, 484
Mucosa gástrica, 484-486
atrofia, 498

inflamación, 497-498
úlcera, 498
Muerte
ayuno, 534
tras infarto de miocardio, 156-157
mareo de las grandes alturas, 333
Multiplicador por contracorriente, concentración de la orina, 215-216
Músculo(s)
abdominales, trastornos del tubo digestivo, 499-500
antigravedad, 416
atrofia, 51
cardíaco, 65-67
fuerza contráctil, estimulación
parasimpática, 125
simpática, 125, 127f
irritabilidad, infarto de miocardio, 157
músculo esquelético, 65-67
sincitio, 65
transmisión de los impulsos, 74-75
ciliar, ojo, 374, 453-454
contracción, ATP, 538
control del flujo sanguíneo, 116t
dilatador radial, 456
disfunción, parálisis de la deglución, 497
ejercicio, 629-633

entrenamiento, cambios, 632
esquelético
acoplamiento excitación- contracción, 55-56
bandas, 45
contracción, 45-51
anatomía, 45-46, 46f
concentración de iones calcio, 592
mecanismo, 46-47
molecular, 47-49
músculo liso, 58-59
sumación, 51
extrafusal, 406
filtración de líquido capilar, 110
flujo sanguíneo, 153-158
activación simpática, 153
cambios cardiovasculares, 153-154
en la contracción, 153
en el ejercicio, 153-154
factores vasodilatadores, 153-154
incremento de la presión arterial, 154
músculo cardíaco, 65-67
reflejos, shock, espinal, 411
transmisión de impulsos desde los nervios, 52-55
estriado, 406
fuerza contráctil, 629-630

hipertrofia, 51
insulina, 584-585
liso, 57-62
contracción, 57-59
acortamiento según la longitud porcentual, 58
cese, 59
factores tisulares locales, 61
hormonas, efecto, 61
mecanismo de anclaje, 58-59
músculo esquelético, 58-59
sin potenciales de acción, 61
prolongado tónico, 58
regulación de iones calcio, 59, 61
tipos, 57
control nervioso y hormonal, 59-61
gastrointestinal
actividad eléctrica, 471-472
sincitio, 471
multiunitario, 57
potencial(es)
de acción, 61
aparición en músculo unitario, 60-61
generación, 61
músculo esquelético, 60-61
de membrana, 61

relajación, 61
sincitial, 57
unión neuromuscular, 59-60
unitario, 57
útero, oxitocina, 564
vías aéreas, 322
visceral, 57
ojo, 391
pélvicos, acto sexual masculino, 602-603
período refractario, 89
pilórico, 479
porcentaje de masa corporal, 45
potencia, 630, 630t
receptores sensitivos, 406-409
resistencia, 630, 631t
sistemas metabólicos, durante el ejercicio, 630-632
tensor del tímpano, 393
ventricular cardíaco, potencial de acción, 66

N

Narcosis por nitrógeno, 334-337
Natriuresis, 245
por presión, 134-135
mantenimiento del sodio y el equilibrio hídrico, 227-228
Necrosis tubular, 247

Nefritis intersticial, 249
Nefroesclerosis, 248
Nefronas, 190-192
  insuficiencia renal crónica, 248
    agua y solutos, aumento en la secreción, 249-250
  reabsorción y secreción tubulares, 204-207
Nefropatía, 245-252
  aguda, 247-249
  crónica, 245-248
    causas, 248
    función de las nefronas, 249-250
    terminal, 248-249
  descenso en el riego sanguíneo, 247
  terminal, 248-249
Nernst
  ecuación, 38-39, 41f
  potencial, 38, 345
Nervio(s)
  campo receptivo, 352
  espinal, distribución de la vasculatura, 125, 127f
  esplácnico, 453
  facial, señales gustativas, 400-401
  fibras del músculo esquelético, 52-55
    diferencias de conducción, 55
  glosofaríngeo, 366-367, 400-401

olfatorio, 402
ópticos
axones de células ganglionares, 385, 387
células ganglionares, 385
compresión, glaucoma, 376-377
pélvicos, 453
potencial de acción, *Véase* Potencial de acción
pudendo, 193
raquídeos, distribución de la vasculatura, 125, 127f
simpáticos/parasimpáticos, control del ritmo cardíaco, 76-77
trigémino, 357-358, 400-401
vago
estimulación, 86
ganglios parasimpáticos, 453-454
ramas, 400-401
reflejos gastrointestinales, 474
regulación de la ingestión de alimentos, 532
Neumonía, 323
Neumopatías, obstructivas y restrictivas, 321
Neuralgia del trigémino, 366-367
Neurofisina, 562
Neurohipófisis, 555
Neurona(s), 341
corteza somatosensitiva, 359-360, 364
corticoespinal, 414-415

dopaminérgicas, 440-441
excitación
  efectos de los fármacos, 348
  fenómenos eléctricos, 346
  funciones de las dendritas, 347
  sumación en el tiempo, 346-347
  tasa de descarga, 347
facilitación, 352
inhibición, 346
magnocelulares, 387-388, 555
parvocelulares, 387-388
POMC, hipotálamo, 529-531
postsinápticas, 341-342
  neurotransmisores, 341-342
    características especiales de la transmisión, 347-348
    colocalización, 344-345
preganglionares, bloqueo de transmisión del impulso, 461
presináptica, 342
propioespinales, 405
regulación de la ingestión de alimentos, 529-531
de relevo, 353
sensibles
  al calor, 543
  al frío, 543
sensitivas, principio de la línea marcada, 349

señales eferentes, 353
sistema de analgesia, 365
uniones especializadas, 341-342
Neuropéptido Y (NPY), 529-530
Neurotensina, 441
Neurotransmisores
conducta psicótica, 450-451
corteza cerebral, 432
liberación, 341-342
neuronas postsinápticas, 341-342
características especiales de la transmisión, 347-348
colocalización, 344-345
regulación de la ingestión de alimentos, 529-531
retina, 384
sustancias químicas que actúan, 343-345
vesículas sinápticas, 341-342
Neutrofilia, 263-264
Neutrófilos
defensa contra las infecciones, 262
fagocitosis, 262
invasión del tejido inflamado, segunda línea de defensa, 263-264
respuesta
control de retroalimentación, 264
en la inflamación, 263-265
Niacina, 535

Nistagmo cerebeloso, 426
Nitratos vasodilatadores, angina de pecho, 158
Nitrógeno
  alveolar, 329
  balance negativo, 528
  disuelto en líquidos corporales, 336
  excreción, 528
  presión, buceo en profundidad, 336
Nocicepción, 355
Nocirreceptores, 349
Nódulo
  auriculoventricular (AV), 86-87
    ciclo cardíaco, 82
    conducción del impulso, 73, 75t
  sinoauricular, arritmias, 87
  sinusal
    arritmias, 86
    ciclo cardíaco, 82
    estimulación vagal, 86
    marcapasos, 75-76, 76t, 86
    potencial de acción, 73
Noradrenalina, 77
  control
    de la filtración glomerular, 198
    del flujo sanguíneo, 123, 153

dilatación del árbol bronquial, 294
en la estimulación simpática, 128
insuficiencia cardíaca, 161
médula suprarrenal, 573
músculo liso gastrointestinal, 472
receptores adrenérgicos, 455
síntesis
almacenamiento, 460, 551
secreción, 454
supresión del dolor, 365
tubo digestivo, 473
unión neuromuscular, músculo liso, 60
utilización de la grasa, 514-515
Núcleo(s)
caudado, 428
célula, 10, 11f
centro de control, 14-15
control de síntesis de proteínas, 20-21, 20f
cerebelosos, 425
cocleares, 396
geniculado lateral dorsal (NGLD), 387-388
hipotalámicos
lateral, 529
ventromedial, centro de la saciedad, 529
intralaminares, tálamo, percepción del dolor, 364

del magno del rafe, 365
mamilares, 442
ovocito, 614
paragigantocelular, 365
paraventriculares, hipotálamo, síntesis de hormonas neurohipofisarias, 555
pontino basilar, 414
de puente
basilares, 414, 421
vías nerviosas desde la corteza motora, 414
del rafe, 441
rojo, 414-415
sistema CD-LM, 358
subtalámico, 426
supraóptico
hipotálamo, síntesis de hormonas neurohipofisarias, 555
ADH, 562
neuronas, 442
talámicos, percepción del dolor, 364
del tracto solitario (NTS), 126
ventral
posterolateral, 364
posteromedial (NVP), 359
vestibulares, 424
control de los movimientos oculares, 391
soporte contra la gravedad, 416

Nucleoplasma, ATP, 503
Nucleótidos, 21, 23t
Nutrientes
capilares transporte entre el plasma y el líquido intersticial, 105
flujo sanguíneo local, suministro, 117
líquido extracelular, origen, 4-5
sangre, 532-533
utilización, métodos de determinación, 528

O

Obesidad, 143, 533
aporte y gasto de energía, 533
diabetes mellitus, 591
genes, 533
riesgo de ateroesclerosis, 517
Obstrucción de las vías aéreas, 323
Odontoblastos, 599-600
Ojos
músculos, 391
óptica, 373-376
acomodación, 374
agudeza visual, 375-376
errores de refracción, 374-375
percepción de profundidad, 376
potencia refractiva, 373

presbicia, 374
sistema
de líquidos, 376-377
nervioso autónomo, 456
vías visuales, 387-388
Olfato, 401-402
estimulación de las células olfativas, 401-402
lamerse los labios, 402
membrana olfatoria, 401
sensaciones primarias, 402
transmisión de señales en el sistema nervioso central, 402
Oligohidramnios, 622
Oliva inferior, vías de la corteza motora, 414
Olivocerebeloso, 422
Onda(s)
de despolarización, electrocardiograma, 78
de sonido, transmisión en la cóclea, 394-395
«viajera», 394-395
Onda a, 68
Onda c, 68
Onda P, 78, 82
Onda T, 78
representación vectorial, 82, 85
Onda v, 68
Ondas α, actividad cerebral, 448

Opiáceos, sistema cerebral, 365
Opsina, 381
Óptica, principios, 373
Organización
espacial, sistema CD-LM, 358-359
somatotópica, sistema CD-LM, 358-359
tonotópica, frecuencia del sonido, 397
Órganos, 9
efecto adrenérgico, 459-460
efectores
colinérgicos, fármacos, 460
receptores, 455
periventriculares, 563
terminales del pelo, 356
Orgánulos, 10-11, 11f, 14
Orgasmo, mujeres, 613
Orientación de la cabeza, aparato vestibular, 418
Orina
concentración, 213-221
aclaramiento osmolar, 216-217
ADH, 562-563
control, 213-214
cuantificación, 216-217
excreción, 214-216
de H^+ en el líquido extracelular, 234

intercambio de contracorriente en los vasos rectos, 216
multiplicador por contracorriente, 215
requisitos básicos, 214
trastornos, 217
dilución, 213-221
ADH, función, 214
con agua libre, 216-217
exceso
de bicarbonato, alcalosis, 239
de iones hidrógeno, acidosis, 239
excreción
de hidrógeno, 240
renal, concentración de la orina, 213
formación
filtración glomerular, 193-194, *Véase también* Filtración glomerular
reabsorción y secreción tubular, 193-194, 201-212, *Véase también* Túbulos renales
riñones, 189-194, *Véase también* Riñones
osmolaridad, 213, 215f
producción
aumento, diuréticos, 245
condiciones de equilibrio, 179
presión arterial, 134-135, 135f
Osmol, 34, 183
Osmolalidad, 183

plasma, ADH, 562-563
Osmolaridad, 183
líquido(s)
corporales, función de los riñones, 213
extracelular frente al intracelular, 182-184
Osmorreceptores, ADH, 563
Ósmosis, 34
electrólitos, membrana celular, 183-184
membrana intestinal, 492
Osteoblastos, 560, 594-595
Osteoclastos, 594-595
Osteoide, 594
Osteoporosis, 599
Ovarios, 606
Ovocito, 608
Ovulación, 608
deseo sexual, 613
pico de LH, 608
tiempos, fertilidad femenina, 613
Óvulo, 606
desarrollo, 614-615
entrada en la trompa de Falopio, 614-615, 615f
fertilización, 614, 615f
Oxalato, ion, 282
Óxido nítrico, 119, 602, 613

derivado del endotelio, 199
Oxígeno
capacidad de difusión, 307-308
durante el ejercicio, 307-308
centro respiratorio, 317
concentración alveolar, 305
conversión a forma «activa», 335
difusión, por la membrana
placentaria, 616-617
pulmonar, 332
equivalente de energía, 539-540
flujo sanguíneo local para su aporte, 117
puro, para respiración, 329-331, 330t
quimiorreceptores periféricos, 316-317
sistemas de recuperación de energía después del ejercicio, 632
transporte
de los alvéolos a la sangre capilar pulmonar, 311-312
buceo en profundidad, 334-335
hemoglobina, 258, 312-315
monóxido de carbono, 314-315
sangre arterial, 312-315
utilización, 311
en los tejidos, 326
Oxigenoterapia
hiperbárica, 337

shock séptico, 175
tipos de hipoxia diferentes, 325-326
Oxitocina, 442, 549
contracciones uterinas, 619
funciones fisiológicas, 564
lactancia, 620-621
síntesis, hipotálamo, 555

P

Pacini, corpúsculos, 350-351, 357
Paladar blando, deglución, 478
Palidotomía, 430
Páncreas
inflamación, 499
secreción, 487
Pancreatitis, 499
Papilas
lengua, 400
riñón, 189
Paracrino, 549
Parálisis
mecanismo de deglución, 497
miastenia grave, 54-55
Paredes alveolares, 323
Pares craneales, control de los movimientos oculares, 391

Parkinson, enfermedad, 450
Parto, 619-620
  contractilidad uterina, 619
  excitabilidad uterina, 619
  inicio, 619-620
  oxitocina, 564
«Patada auricular», 69
Pelagra, 535
Pelos olfatorios, 401
Pelvis renal, 189-191
Pepsina, 484-485, 498
Pepsinógeno, 485
Péptido
  inhibidor gástrico, secreción de insulina, 588
  insulinotrópico dependiente de la glucosa, 474, 475t
  muramilo, sueño, 447
  natriurético auricular (ANP), 210, 232, 553
Péptido YY, 530f
Percepción
  del dolor, 364
  de profundidad, 376
Pérdida
  de agua insensible, 179
  de calor, 541-542
Perforinas, 273

Perilinfa, 395-396
Perimetría, campos visuales, 390-391
Período refractario, fibrilación ventricular, 89
Peristaltismo
  contracciones constrictivas locales, 475-476
  señales nerviosas y hormonales, 480
  tubo digestivo, 474-476
Permeabilidad capilar, shock hipovolémico, 172
Peroxidasa tiroidea, 565
Peroxidasas, 258
pH
  ecuación de Henderson- Hasselbalch, 236
  ejercicio intenso, 318-319
  excitabilidad neuronal, 348
  jugo gástrico, inhibición de la secreción de ácido, 485
  líquidos intersticiales, 234
  regulación, 234
  sangre arterial, 234
  trastornos acidobásicos, 244t
  ventilación pulmonar, 237, 331
Piamadre, 465
Picor, percepción, 357
Piel
  control del flujo sanguíneo, 116t, 119
  densidad de receptores térmicos, 369

formación de vitamina D, 595
pérdida de calor, 541
sudoración, 542
transferencia de calor, 541
Pielonefritis, 249
Pigmento carotenoide, 380
Piloerección, 544
Píloro, 479, 500
Pirámides renales, riñón, 189
Piridoxina, 536
Pirofosfato, 594
Pirógenos, 545
Placa(s)
de crecimiento, 560
cribiforme, 402
Placenta
desarrollo, 616
difusión
de dióxido de carbono, 617
de la glucosa, 617
de oxígeno, 616-617
eliminación de los productos de desecho, 617
embarazo, 617
función, 616-617
de transporte, 616-617

hormonas
estrógenos, 618
gonadotropina coriónica humana, 617-618
progesterona, 618
somatomamotropina coriónica humana, 618
permeabilidad, 616-617
Plaquetas
deficiencia, 284
tapón, 279
Plasma, 181
concentración
de aminoácidos, 521
de potasio, 222
flujo renal, aclaramiento de sustancias, 210-212
regulación
del calcio, 592-594
del fosfato, 592-594
renal, estimación, 211
transferencia de nutrientes y solutos al líquido intersticial, 107
viscosidad, 98
Plasmina, lisis de los coágulos de sangre, 283
Plexo(s)
capilar, hipotálamo, 556
coroideos, flujo del líquido cefalorraquídeo, 465f
mientérico, 472-473

megacolon, 499
sacro, 193
submucoso, 473
venoso, reservorio de sangre, 104
Pliegues palatofaríngeos, 478
Po_2 tisular, radicales libres, 335
Poiseuille, ley, 97
Policitemia, 181, 253-260, 326
vera, 260
Polímeros de glucosa pequeños, 490
Polipéptido(s)
digestión de proteínas, 518
pancreático, 583
síntesis, ribosomas y traducción del ARNm, 24
de tipo glucagón, secreción de insulina, 588
Poro(s)
gustativo, 400
pared capilar, 105-106
Poscarga, 71
Posición
corporal, detección, 355, 361
principio, audición, 396
Postura
movimientos, 415-416
vestibulocerebelo, función, 424

Potasio, 494
aldosterona, 222-223
células del músculo cardíaco, 66-67
difusión placentaria, 617
distribución interna
factores, 223t
regulación, 222-225
excreción
regulación, 222-225
variación, 223-224
insulina, 222
líquido extracelular, 214, 222
acidosis, 223, 225-226
control de retroalimentación, 225
regulación, 222-225
receptor, 399
secreción de aldosterona, 573, 576-577
Potencia
fibras de contracción rápida, 633
músculos, 630
Potencial(es)
de acción, *Véase también* Potencial de membrana
cardíaco, 66-67
meseta, 66
espontáneos, 61

meseta, músculo, 66-67
muscular, 55
nervioso, 40-43, 41f
área excitadora reticular, 439
autopropagación, 350
fases, 40
fenómenos causantes, 41-42
inicio, 42
precedente, 42-43
propagación, 347
sensitivo, 349
umbral, 42
neuronas
dendritas, 347
sumación en el tiempo, 346-347
umbral, 346
potenciales del receptor, 350
de difusión, potenciales de membrana, 38-39
eléctricos, 38
electrocardiograma, 78
membrana mitocondrial, 507
originados cerca de la superficie cerebral, 447-448
en espiga, causa de contracción muscular, 472
de membrana, 38-44
bastones fotorreceptores, 380-381

calculación, 39
concentración de iones, 38-39
músculo
gastrointestinal, 471-472
liso, 61
neuronas, 345
nódulo sinusal, 73, 76
potencial de difusión, 38-39
en reposo
músculo, 66
liso gastrointestinal, 472
neuronas, 345
potencial de difusión, 39-40
de onda lenta, músculo liso, 61
en la placa terminal, unión neuromuscular, 52-53
postsináptico excitador (PPSE), 352
sumación en el tiempo, 346-347
del receptor sensitivo, 350
bastones, 381
proporcional a la intensidad del estímulo, 350
Prealbúmina fijadora de la tiroxina, 567-568
Precarga, 71
Preeclampsia, 142-143
Pregnenolona, 574, 574f
Preprohormonas, 550, 583-584

Presbicia, 374
Presión(es)
alveolar, 290
en la arteria pulmonar, 95, 296
mareo de las grandes alturas, 333
media, 95
arterial, 137-139, 457
ADH, 563-564
autorregulación, 98
cambios, remodelación vascular, 123-124, 122f
control, 96
a largo plazo, 134-145
mecanismo, 144
de autorregulación, 137
nervioso, 143-145
actividades diarias, 130
ejercicio, 129
mecanismos reflejos, 129-132
mecanismos de respuesta rápida, 128-133
quimiorreceptores, 131-132
sistema
integrado, 134-145
renal-líquidos corporales, 134-137, 135f
renina-angiotensina, 139-143
determinantes a largo plazo, 135-136

efectos de la estimulación simpática y parasimpática, 457
ejercicio, 634
flujo sanguíneo tisular, 98
formas algebraicas, 97
insuficiencia cardíaca, 160-161
mareo de las grandes alturas, 333
media, 102, 168
ejercicio, 154
flujo sanguíneo cerebral, 462-463
método auscultatorio, 101-102
partes de la circulación, 95
pulsaciones, 100-102
amortiguación, 101
distensibilidad vascular, 100
factores potenciadores, 100
perfiles anormales, 100-102, 101f
regulación por los riñones, 5
sangre o plasma, 162
shock raquídeo, 411
sistólica, hormonas tiroideas, 570
atmosférica
buceo en profundidad, 335t
presión venosa, 103-104
saturación de oxígeno, 330t
en la aurícula

derecha, 103
gasto cardíaco, 147
relación
con la curva de retorno venoso, 149-150, 149f
con la presión venosa, 103-104
izquierda, 297
estimación, presión de enclavamiento pulmonar, 297
incremento, estenosis valvular, 167
auricular, aumentos, estenosis valvular relacionada, 167
barométrica, 329, 330t
capilar, 95
extremos arteriolar y venular, 110
media funcional, 109
pulmonar, 95, 296
presión coloidosmótica del plasma, edema pulmonar, 301
resistencia vascular hepática, 522
válvulas venosas incompetentes, 104
coloidosmótica, 108-112
en el capilar glomerular, 196
filtración glomerular, 196
del líquido intersticial, filtración capilar, 109-110, 187
plasma
albúmina, 519
filtración capilar, 109, 187
descenso, 112

presión de filtración neta del capilar glomerular, 195
diastólica, 95, 100
hormonas tiroideas, 570
insuficiencia aórtica, 167
método auscultatorio, 102
de enclavamiento pulmonar, 297
de filtración neta, glomerular, 195
hidrostática
capilar, 109
media funcional, 109
determinación del flujo linfático, 113
filtración capilar, 108-112
«funcional», 109
capilares, 112
líquido intersticial, 109-110, 187
glomerular (P_G), presión de filtración neta, 195
gravitacional, 103-104, 333
presión venosa, 103-104
del líquido intersticial
determinación del flujo linfático, 113
filtración capilar, 109-110
negativa en el tejido laxo, 109-110
positiva en el tejido encerrado, 110
presión de filtración neta, capilares glomerulares, 195
inspiratoria al nacer, 623

intraocular, 376
intrapleural, al nacer, 623
intraventricular, lesiones de la válvula aórtica, 166-167
de llenado
diastólico, ventrículos, gasto cardíaco, 146
sistémica media
curvas de retorno venoso, 150-151
ejercicio, 154
insuficiencia cardíaca, 159-160
media de filtración neta, capilares pulmonares, 300
osmótica, 34, 182-183
filtración de líquido capilar, 109
partículas por unidad de volumen y masa, 34
parcial(es), 303-304, 304t
cálculo, 303
coeficiente de solubilidad, 303
de dióxido de carbono (Pco_2)
actividad agotadora, 318-319
alveolar, 329
presión barométrica, 329, 330t
aumento de la acidosis, 243
desplazamiento de la curva de disociación de oxihemoglobina, 314
líquidos corporales, ventilación pulmonar, 237
sangre, 320

gases, buceo en profundidad, 334-337
de oxígeno (Po_2)
alta, buceo en profundidad, 334-335
alveolar, 330t
presión barométrica, 329, 330t
arterial, quimiorreceptores periféricos, 318
atmosférica, 329, 330t
aumento, capilar pulmonar, 311-312
baja, efectos en el organismo, 329-333
ejercicio intenso, 318-319
flujo de derivación venosa bronquial, 311-312
mantenimiento, hemoglobina, 314
oxigenoterapia, 325
sangre materna y fetal, 616
tejido, 312
pleural, 290
de pulso, 95, 100
hormonas tiroideas, 570
senos venosos, cefalea, 367
sistólica, 95, 100
método auscultatorio, 102
transpulmonar, 290
vapor de agua, presión barométrica, 329
en la vena cava, 522-523
venosa

central, 103-104
comprimida, 103
periférica, 103
presión gravitacional, 103-104
pulmonar, 297
Principio
de indicador-dilución, medición del volumen del compartimiento de líquido, 182
de línea marcada, estímulo sensitivo, 349
todo o nada, propagación del potencial de acción, 43
Productos finales del metabolismo, eliminación, 5
Proelastasa, 491
Profase, 27
Progestágenos, 609
Progesterona
cambios secretores en el endometrio uterino, 610
ciclo endometrial, 611
colesterol, 516
desarrollo de las mamas, 610
embarazo, 618
funciones, 610
reproductoras femeninas, 606
hormonas hipotalámico- hipofisarias, 612
lactancia, 620-621
parto, 619
Programas de ejercicio, astronautas, 333

Prohormonas, 550, 568, 583-584
Prolactina, 620
  adenohipófisis, 555-556
Prolil hidroxilasa, 536
Prometafase, 27
Promotor, 22, 24-25
Pronúcleo, masculino frente a femenino, 614
Proopiomelanocortina (POMC), neuronas
  caquexia, 534
  regulación de la ingestión de alimentos, 529-531
Propiocepción, 355
  dinámica, 361
  táctil, músculo y cápsula articular, 361
Propranolol, 460
Prostaciclina, 123
Prostaglandinas, 552
  aumento de la sensación dolorosa, 363
  control
    de la filtración glomerular, 199
    del flujo sanguíneo, 123
  efectos de los glucocorticoides, 579
  fiebre, 545
Próstata, 602
Protamina, 284
Protanopía, 383

Proteasas, secreción de la hormona tiroidea, 566-567
Proteína(s)
absorción, 495
ácidos grasos unidos, 510
almacenamiento
de aminoácidos, 518-519
cortisol, 578
célula, 10
cinasa A, 589
cinasa C, 552, 576
cociente respiratorio, 528
degradación obligatoria, 520
dieta rica en proteínas, control de la filtración glomerular, 200
digestión, 490-491
aminoácidos, 491
productos finales, 518
energía, 520
disponible
ayuno, 534
condiciones de equilibrio, 527
requisitos diarios, 527-528
formación de hidratos de carbono, 509
fotoquímica, 380
γ-globulinas, 270, 519
linfa, 522

metabolismo, 518-521
diabetes mellitus, 590
hígado, 524
insulina, 587
regulación hormonal, 520-521
transporte y almacenamiento de aminoácidos, 518-519
vitamina, 536
olfacción, 401
parciales, 527-528
pérdida en el espacio perivascular del encéfalo, 465
plasmáticas
formación, hígado, 524
funciones, 519-520
hormonas
corticosuprarrenales, 574-575
tiroideas unidas, 567-568
receptoras, 342-343
relacionada con agutí (AGRP), 529-530
síntesis
aldosterona, 575-576
control genético, 20-21, 20f
sistema amortiguador, 235
transportadoras, 31
de sodio, reabsorción en los túbulos renales, 202
triglicéridos, 514

Proteína C, 282
Proteólisis, hormonas tiroideas, 566-567
Protoplasma, 10
Protrombina, 524, 536-537
  conversión en trombina, 280-282
Protuberancia
  área excitadora reticular, 439-440
  reflejo miccional, 193
  señales sensitivas transmitidas, 425
  sueño, 447
Psicosis, 450
Ptialina, 483
Pubertad, 612-613
Puentes cruzados, músculo
  esquelético, 45, 47
  liso, 58
Pulmones
  afinidad por el oxígeno, 313
  circulación
    bronquial, 296
    linfática, 296
  distribución de aire, 294
  expansión al nacer, 623
  fibrosis, membrana respiratoria, 307
  flujo sanguíneo, 297-298

hiperinsuflación, prevención, 316
intercambio capilar de líquido, 299-300
movimiento
de aire hacia el exterior, presiones, 290
en la cavidad pleural, 301-302
vasculatura, función de reservorio de sangre, 297
volumen(es)
arterial, 297
pulmonares, 292, 292f
Pulpa dental, 600
Punto ciego, 391
Punto J, corriente de lesión, 84
Pupila del ojo, 373-374
acomodación, 374, 392
adaptación a la luz y la oscuridad, 382
Purkinje
células, 422-423
cerebro, 424
fibras
conducción del impulso, 73
potenciales de acción, 74
sistema
bloqueo, prolongación del complejo QRS, 84
contracciones prematuras, 88
fibrilación ventricular, 89

Pus, formación, 264-265
Putamen, 428
circuito, 426-428

Q

Queratocono, 375
Quiasma óptico, 387
Quilomicrones, 510-511
  transportados en la linfa, 495
Quimiorreceptores, 349
  control de la presión arterial, 131-132
Quimiotaxia, 262
Quimo, 479
  neutralización de ácidos, 487
  propulsión en el intestino delgado, 480
  vómitos, 500
Quimotripsina, 491

R

Radiaciones geniculocalcarinas (ópticas), 387
Radicales libres
  de oxígeno, 335
  superóxido, 335
Radioinmunoanálisis, 583-584
Ramo blanco, 453
Rampa
  media, 394
  timpánica, 394

vestibular, 394
Ranvier, nódulo, 43-44
Raquitismo, 536, 598-599
Rasgos de memoria, 436, 444
Rathke, bolsa, 555
Rayos infrarrojos, pérdida de calor, 541
Reabsorción en los túbulos renales
aclaramiento renal, 211-212
aldosterona, 209
angiotensina II, 209-210
bicarbonato, 238-239
disminución, acidosis metabólica, 242-243
calcio, hormona paratiroidea, 596
equilibrio glomerulotubular, 207-210
fuerzas
capilares peritubulares, 207-208, 208t
en el líquido intersticial renal, 207-208
hormona paratiroidea, 210
nefropatía crónica, 249
partes de la nefrona, 204-207
péptido natriurético auricular, 210
presión arterial, 208-209
regulación, 207-210
ruta transcelular, 201
secreción, 201-212

aclaramiento renal, 211-212
partes de la nefrona, 204-207
sistema nervioso simpático, 210
solutos
capilares peritubulares, 201-204
difusión pasiva, 204
energía y gradiente electroquímico, 202
máximos de transporte, 203
tasas selectiva y variable, 202-204, 203t
transporte activo, 202
Reacción(es)
alérgica, asma, 324
químicas, células
energía, 503
liberación de calor, 539
Reaginas, 274
Rebote, 424-425
Receptor(es)
adrenérgicos
órganos efectores, 455
receptores α y β, 455
sistema simpático vasoconstrictor, 153
de calor, 368
cardiopulmonares, control de la presión arterial, 131
colinérgicos, órganos efectores, 455

del dolor, 363
adaptación lenta, 363
estímulos de activación, 363
reflejos relacionados, 409
térmicos, 368
de frecuencia, receptores de adaptación sensitiva rápida, 350-351
hormona
activación, 551-552
mediación
al estimular la síntesis de proteínas, 553-554
por segundos mensajeros, 552-553
ligado a enzimas, 553
de melanocortina 4 (MCR-4), obesidad, 530-531
nuclear, ADN, hormonas tiroideas, 568-569
sensaciones primarias del gusto, yemas gustativas, 399-401
sensitivos, 349-351
táctiles, 355
detección de la vibración, 355-357
fibras nerviosas, 357
propiocepción, 361
textura de los alimentos, 399
de la temperatura
excitación, 368
frío y calor
cambios en la tasa metabólica, 369

temperatura estacionaria, 369
«tónicos», 350
adaptación, 350
músculo, 406-409
potencial del receptor, 350
principio de la línea marcada, 349
sensibilidad a estímulos particulares, 349
transducción en el impulso nervioso, 350
transmisión de la señal y procesamiento en los grupos neuronales, 352-354
ubicación, 341
Receptores V_1, ADH, 563-564
Receptores V_2, ADH, 562-563
Receptores α, sistema simpático vasoconstrictor, 153
Recién nacido, problemas especiales, 624-625
Recuento de espermatozoides, 602
Reflejo(s)
autónomos sacros, 411
shock espinal, 411
cardiopulmonares, regulación de la presión arterial, 131
duodenocólico, 481
enterogástrico, 479
vaciamiento gástrico, 479
de estiramiento
aplicaciones clínicas, 408-409

músculo, 407-408
extensor cruzado, 410
flexor (de retirada), 409
gustativos, 401
ictus, 415-416
medular de enderezamiento, 410
mientérico, 474
peristáltico, 474
posturales y locomotores, 410
prueba en las articulaciones, 408
de retirada (flexor), 409
vagovagal, 479
vestibulares, 419
viscerales, 452
Refracción, errores, 374-375
Regulación
acidobásica, 234-244
alteraciones, 236, 244t
de la respiración, 237
amortiguadores, 234
amoníaco, 240-241
bicarbonato, 235-236
fosfato, 240-241
proteínas, 235
líneas primarias de defensa, 234

pulmones, 234
respiratoria, 234, 237
riñones, 234, 237-239
corrección
de la acidosis, 242-243
de la alcalosis, 243-244
fosfato y amoníaco, amortiguadores, 240-241
hormonal
metabolismo proteico, 520-521
utilización de la grasa, 514-515
Reissner, membrana, 394
Relajación
inversa por estrés, 171
músculo liso, 58, 61
receptiva, intestino, 474
Remodelación
ósea, 594-595
vascular, cambios crónicos en el flujo sanguíneo o la presión arterial, 121-123, 122f
Renina
control de la presión arterial, 139
sustrato, 139
Renshaw, células, 405
Reparación celular, control del sistema genético de ADN
comienzo de la replicación de ADN, 26-28
diferenciación celular, 28

mitosis, 27
«reparación» y «corrección» de ADN, 26-27
Repolarización, 82
Representaciones espaciales, frecuencia de sonido, 397
Reserpina, 460
Reserva cardíaca, 158, 163, 169
Resistencia
arteriolar aferente, 196, 197f
periférica total
gasto cardíaco, 147-148
hipertensión con sobrecarga de volumen, 138
vascular
angiotensina II, efecto, 138-139
sistema renal-líquidos corporales, control de la presión arterial, 136
retorno venoso, 151
vascular
flujo sanguíneo, 96-98
formas algebraicas, 97
hígado, 522-523
periférica, hormonas tiroideas, 570
pulmonar, 95, 97
disminución, 623
ejercicio intenso, 299
enfisema crónico, 323
sistémica, duplicación, 623

venosa, 103
curva de retorno venoso, 151
de las vías aéreas, 323
Respiración
tras actividad agotadora, 539
control químico, 316-317
tras ejercicio, 633-634
episodios funcionales, 289
finalidad, 316-317
hormonas tiroideas, 569
inicio en el lactante, 623
intensa, 289
negativa, desplazamiento de la curva del gasto cardíaco, 150
positiva, desplazamiento de la curva del gasto cardíaco, 150
regulación, 316-319
ejercicio, 318-319
sueño REM, 446
trabajo, 291
tranquila y normal, 289
Respuesta
al estrés, 458
isquémica, sistema nervioso central, 132-133
de lucha o huida, 458
motora, 341
Retención

de agua, insuficiencia cardíaca, 160-161
de líquido
insuficiencia cardíaca, 161
riñones, 232-233
de sodio, insuficiencia cardíaca, 160-161
Retículo
endoplásmico
estructuras celulares sintetizadas, 16
síntesis de hormonas, 550
corticosuprarrenales, 574
sustancias sintetizadas, 12-13
procesamiento en el aparato de Golgi, 16-17
sarcoplásmico
bomba Ca^{2+}-ATPasa (SERCA), 56
músculo esquelético, 55
Retina
adaptación a la luz y la oscuridad, 382
axones, 387
capa
nuclear, 378-379, 379f
de pigmentos, 379, 379f
plexiforme, 379f
células ganglionares, 378, 383
adaptación a la luz y la oscuridad, 382
excitación, 385-386

fibras del nervio óptico de los axones, 385, 387
glaucoma, 376-377
número, 385
transmisión de la señal de color, 386
desprendimiento traumático, 379
elementos anatómicos y funcionales, 378-386
capas celulares, 378-379
circuitos nerviosos, 383-384
cuerpo sináptico, 379
fotopigmentos, 378-379
fotorreceptores, 375, 378
fóvea, 375, 378
irrigación, 379
errores de refracción, 374
función nerviosa, 383-386
membranas limitantes, 378-379
neurotransmisores, 384
porción macular, 388-389
Retinitis pigmentaria, 391
Retinol, 380, 534-535
Retorno venoso, 146-152
control del gasto cardíaco, 146-148
análisis cuantitativo, 149-151, *Véase también* Curvas de retorno venoso
factores
cardíacos o periféricos, 149

patológicos altos y bajos, 148-149
definición, 146
ejercicio, 154
hipertensión con sobrecarga de volumen, 138
insuficiencia cardíaca, 159-160
resistencia, *Véase* Resistencia venosa
shock circulatorio, 170
Retroalimentación
cortisol, 579-580
inhibición, estabilidad de los circuitos neuronales, 353-354
lactancia, 620
negativa, 7-8
control
de promotores, 25
de la secreción hormonal, 551
cortisol, 579-580
mecanismos reflejos, 129
secreción hormonal, 551
parto, 619-620
positiva, 8
parto, 619-620
potencial de acción nervioso, 42
regulación
eje hipotalámico- hipofisario- testicular, 604f
hormona del crecimiento, secreción, 561

secreción hormonal, 570-571
sistema de líquidos renal-corporal, control de la presión arterial, 135
tubuloglomerular, 118-119
Riboflavina, 535
Ribosa, 22
Ribosomas, 24
Rigidez, 417
por descerebración, 417
espástica, 417
Riñones
amortiguadores de fosfato y amoníaco, 240-241
anatomía fisiológica, 189-192
anomalías, 247
control
del flujo sanguíneo, 116t, 118-119
de la presión arterial
hipertensión, 134-145
por sobrecarga de volumen, 139
a largo plazo, 134-145
sistema
con múltiples aspectos integrados, 143-145
renina-angiotensina, 139-143
de retroalimentación renal-líquidos corporales, 134-137
feto, 622
filtración del líquido capilar, 110

flujo sanguíneo, 189, 191f
formación
de orina, 189-194
filtración glomerular, 193-194
reabsorción y secreción tubular, 193-194
de vitamina D, 595
funciones homeostáticas, 5
inervación simpática, 229
producción de eritropoyetina, 256
regulación acidobásica, 234, 237
unidad estructural y funcional, 190-192
Ritmo circadiano, secreción de ACTH, 579-580
Rodopsina, 378-379
Rotación de la cabeza, área, 413
Rubéola, 168
Ruffini, terminaciones, 356
Ruido(s) cardíaco(s), 165-169
cuarto, 166
escucha, 165
por lesiones valvulares, 166-168
primero, 165
segundo, 165
tercero, 166

S

Sacarosa, 490
Saciedad, 529
Sáculo, 417-418
Sal, yodo, 572
Salado, sabor, 399
Sales
  de bicarbonato, 235
  biliares, 491-492, 516
  de calcio, hueso, 594
Saliva, 483-484
Salivación, 402
  control nervioso, 531
Sangrado excesivo, afecciones causantes, 283-284
Sangre
  contenido, 181
  viscosidad, flujo sanguíneo, 97
Sarcómero, 46
Sarcoplasma, 67
Saturación de oxígeno, arterial
  alturas diferentes, 329-331, 330t
  respiración de aire frente a oxígeno puro, 329-331, 330t
Secreción(es)
  gástrica, 484-486
    fases, 485-486
  gastrointestinales, 483

saliva, 483-484
pancreática, 486-487
fases, 487
iones bicarbonato, 487
en los túbulos renales
ácidos, cuantificación, 241-242
iones hidrógeno, 238-239, 238f
aumento en Pco_2, 241-242
concentración extracelular, 241-242
cuantificación, 241-242
disminución, acidosis metabólica, 242-243
transporte activo primario, 239
Secretina, 474, 475t
secreción pancreática, 487
Secuencia terminadora de la cadena, 22-23
Segmento T-P, corriente de lesión, 84
Segundos mensajeros
activación de canales iónicos activados por el ligando, 342-343
ADH, 563-564
mediación por receptores hormonales, 552-553
Semen, 602
Senos
capilares, células adenohipofisarias, 556
de la duramadre, flujo de líquido cefalorraquídeo, 465f
Sensación(es)

dolorosa
rápida y lenta, 363
somática, 366-367
exteroceptivas, 355
somáticas, dolor, 363
táctiles, 355-357
detección y transmisión, 355-357
viscerales, 355
Sensibilidad(es)
somáticas, 355-362
térmica, 368-369
termorreceptora, 355
Señales
de dolor rápido, 363-364
eferentes salientes
cerebelo, 422
grupos neuronales, 353
excitadoras
control de la actividad cerebral, 439-440
grupos neuronales, 353
médula espinal, funciones motoras, 416
de salida inhibidoras, grupos neuronales, 353
somáticas, vías de transmisión, 357-358
somatosensitivas, transmisión, 357-358
visuales, segregación, 389

Serosa, músculo liso, 471
Serotonina, 441
  sueño, 447
Sertoli, células, 601
Shock
  anafiláctico, 175
  cardiógeno, 156-157, 162-163
  circulatorio, 170-176
    anafiláctico, 175
    definición, 170
    depleción de ATP, 173
    hipovolémico (hemorrágico), 170-173
    séptico, 175-176
    tratamiento, 173-176
  compensado, 170
  espinal, 411
  hemorrágico, *Véase* Shock hipovolémico
  hipovolémico, 170-173
    anafiláctico, 175
    efectos en el cuerpo, 176
    irreversible, 172-173
    neurógeno, 174-175
    no progresivo (compensado), 170-171
    presión arterial, 170-171
    progresivo, 171-172

séptico, 175-176
tratamiento de reposición, 173-176
traumático, 174
irreversible, 172-173
neurógeno, 174-175
séptico, 175-176
traumático, 174
Sífilis, 392
Simportador de yoduro de sodio (NIS), 565
Sinapsis, 341-347
facilitación postetánica, 348
fatiga, 347-348, 354
tipos cerebrales, 342
transmisión unidireccional, 342
Sincitios
músculo liso gastrointestinal, 471
ventriculares, 74
Sincronización de movimientos, cerebelo, función, 425
Síndrome
cardiometabólico, 163-164
de dificultad respiratoria, 324
del dolor talámico, 366
«de emaciación», 534
de inmunodeficiencia adquirida (sida), caquexia, 534
nefrótico, 233

de robo coronario, 157-158
del seno carotídeo, 86
Sinusoides hepáticos, 522
Sistema(s)
de activación reticular, 414
aferentes, 352-353
amortiguador
de amoníaco, 240-241
generación de nuevo bicarbonato, 240-241
de bicarbonato, 235-236
ecuación de Henderson- Hasselbalch, 236
de fosfatos, 235
generación de nuevo bicarbonato, 240-241
orina, 240-241
del oxígeno tisular, 314
anterolateral
percepción del dolor, 349, 364
síndrome de Brown- Séquard, 367
transmisión de señales somatosensitivas, 357-358
columna dorsal-lemnisco medial (CD-LM)
cambios rápidos y estímulos repetitivos, 361
discriminación de dos puntos, 361
mecanismo de inhibición lateral, 361
núcleos de la columna dorsal, 358
organización espacial somatotópica, 358-359

posición o movimiento corporal, 361
transmisión de señales somatosensitivas, 357-358
del complemento, 270-271
de conductos de las mamas, efectos de los estrógenos, 610
de control
anterógrados, 8
corporal, 6-9
características, 7-9
constituyentes del líquido extracelular, 6-7, 7t
de dopamina mesolímbico, 450
excitador y conductor del corazón, 73-75
gastrointestinal, 471
funciones homeostáticas, 4
plexo nervioso intramural, 456
del glucógeno-ácido láctico, 631-632
inmunitario, 6
linfático, 105-114
edema intersticial, causas, 112
encéfalo, 465
funciones
digestión de macropartículas, 114
«mecanismo de rebosamiento», 113-114
hepático, 522-523
líquido intersticial, presión hidrostática, 113
musculoesquelético, 5

nervioso, 341
autónomo, 125-128
bomba cardíaca afectada, 72
control circulatorio, 125-133
descargas discretas o de masa, 458
estimulación simpática y parasimpática
acciones excitadoras e inhibidoras, 455
en órganos específicos, 456-457
«tono», 458
farmacología, 459-461
médula suprarrenal, 452-461
organización general, 452-454
receptores en los órganos efectores, 455
regulación de la sudoración, 542-543
secreción de insulina, 588
sustancias neurotransmisoras, 454
central (SNC)
concentración de iones calcio, 592
conexiones neuronales del aparato vestibular, 419-420
hormonas tiroideas en el crecimiento y el desarrollo, 569
organización fetal, 622
respuesta isquémica, 132-133, 171
señales centrífugas, 398
transmisión de señales
gustativas, 400-401

olfativas, 402
uniones especializadas, 341-342, *Véase también* Sinapsis
depresión posconvulsiva, 449
efectos excitadores de las hormonas tiroideas, 570
entérico, 472-474
mediación por el reflejo intrínseco, 481-482
nervios parasimpáticos, 473
tubo digestivo, 472-473
feto, 622
funciones reguladoras, 5
mecanismos integradores, 341
parasimpático, 294-295, 458
anatomía fisiológica, 453-454
funciones básicas, 454-459
vejiga, 192
simpático
anatomía fisiológica, 453
control de la filtración glomerular, 198-199
control del flujo sanguíneo
cerebral, 463
músculo esquelético, 153
control de la presión arterial
actividades diarias, 130
ejercicio, 129
mecanismos reflejos, 129-132

mecanismos de respuesta rápida, 128-133
estimulación masiva, durante el ejercicio, 153-154
funciones básicas, 454-459
inervación
cardíaca, 125, 127f
de la vasculatura, 125, 127f
inhibición de la actividad en el tubo digestivo, 473
insuficiencia cardíaca, 159-162
shock circulatorio, 170-171
utilización de la grasa, 514
síntomas del mareo por descompresión, 336
sistemas sensitivo y motor, 341
uniones especializadas, 341-342
nigroestriado, 440-441
de noradrenalina, 440
pontocerebeloso, 421-422
renal-líquidos corporales, control de la presión arterial, 134-137
angiotensina II, 230
factores
hormonales, 229-231
nerviosos, 229-231
diuresis, 134
integrado y multifacético, 143-145
a largo plazo, 135-136, 144-145
mecanismo de retroalimentación, 135

resistencia vascular periférica total, 136
renina-angiotensina- aldosterona, 139-143, 576-577
control de la presión arterial, 139-143
integrado, 143-145
a largo plazo, 140, 144-145
variaciones en la ingestión de sal, 140-141
hipertensión, 139-143
insuficiencia cardíaca, 160-161
reproductor, 6
reticuloespinal, 416
simpático vasoconstrictor, 127f
centros nerviosos superiores, influencia, 128
control por el SNC, 126-128
establecimiento del tono, 126-128
neurotransmisores, 128
urinario, 189-194
vascular hepático, 522-523
vestibular, 420
Sístole, 67, 95, 165
Sobrealimentación, prevención, 532
Sodio
angiotensina II, 230
bastones fotorreceptores, 380-381
difusión placentaria, 617
diuresis por presión, 227-228

excreción
filtración glomerular o reabsorción tubular, 227
función de la aldosterona, 230-231
presión arterial, 232
tubular renal
factores
hormonales, 229-231
nerviosos, 229-231
urinaria, equilibrio con la ingesta, 134-137
gusto, 399
ingesta
cambios, respuestas integradas, 231-232
insuficiencia cardíaca, 162
líquido extracelular, 214
regulación, 213-221
natriuresis por presión, 227-228
reabsorción
aldosterona, 575-576
en los túbulos renales, 202, 203t
aldosterona, 209
angiotensina II, 209-210
péptido natriurético auricular, 210
presión arterial, efecto, 208-209
sistema nervioso simpático, 210
receptores sensitivos, 350

saliva, 484
transporte activo por el epitelio de la mucosa, 492-493
Solución isotónica, 184
Solutos
pérdida de nefronas funcionales, 249-250
reabsorción en los túbulos renales, 201-204
difusión pasiva, 204
energía y gradiente electroquímico, 202
tasas selectivas y variables, 202-204, 203t
transporte máximo, 203
secreción tubular renal, 201
Soma neuronal, 341, 344-345
postsináptico, 341-342
Somatomedina C, 560-561
Somatomedinas, 561
Somatostatina, 485, 561, 583
secreción de glucagón e insulina, 590
Somatotropina coriónica humana, 618
Somatótropos, 557t-558t
Soplo
diastólico, 167
sistólico, 166-167
Sordera nerviosa, 398
Stokes-Adams, síndrome, 75-76, 87
Succión, producción de leche, 620

Sudoración
aclimatación, 543
cloruro de sodio, 543
fiebre, 545
hormonas tiroideas, 569
regulación
sistema nervioso autónomo, 542-543
de la temperatura, 543
Sueño(s), 446-447
centros neuronales, 447
dificultad, síndromes de dolor crónico, 364
efectos fisiológicos, 447
movimiento ocular rápido, 446
onda lenta, 446
paradójico, 446
privación, 447
sustancias neurohumorales, 447
tasa metabólica, 540
teorías básicas, 446
Sulfuro de hierro, proteínas, 506-507
Sumación
contracción del músculo esquelético, 51
espacial, 346-347, 352
fibras sensitivas, 352
de frecuencias, contracción muscular, 51

potenciales postsinápticos, 345-346
temporal, 346, 352
de varias unidades motoras, contracción muscular, 51
Superficie corporal, 540
Supresión inmunitaria, glucocorticoides, 578-579
Surfactante, 290-291
estabilización de los alvéolos, 291
membrana respiratoria, 324
tensión superficial alveolar, 291
trabajo respiratorio, 291
Sustancia(s)
blanca, localización del dolor, 364
extrañas, 324
digestión de lisosomas, 16
gris, transmisión del dolor, 363-364
negra, 428
químicas orgánicas, sabor dulce, 399
Sustancia P, 363

T

T_3 inversa (RT_3), 566, 567f
liberación en la sangre, 566-567
Tabaquismo, riesgo de ateroesclerosis, 517
Tabique
sistema límbico, 441

ventricular, defecto, 169
Tacrolimús, supresión del sistema inmunitario, 277-278
Tálamo
percepción del dolor, 364
proyección en la corteza cerebral, 419-420
transmisión de la señal sensitiva, 400-401
ventrobasal, 364
Talla baja (enanismo), 561-562
Taponamiento cardíaco, desplazamiento de la curva de gasto cardíaco, 150
Taquicardia, 86
auricular, 88
paroxística, 88-89
supraventricular, 88
ventricular, 89
Tasa metabólica, 539
ATP, 539
celular, hormonas tiroideas, 569
estrógenos, 610
factores, 540
medición, 539-540
Tejido(s)
adiposo, 511, 529
insulina, metabolismo
de las grasas, 586-587
de los hidratos de carbono, 586

cantidad de proteínas, 521
encerrados, presión hidrostática positiva del líquido intersticial, 110
eréctil, mujeres, 613
del estroma, 610
fibroso, 291
linfoide, formación de globulina, 519
proteínas plasmáticas, 519
restos, eliminación por los ganglios linfáticos, 114
trasplante de órganos, 275-278
vascularidad, regulación del flujo sanguíneo a largo plazo, 120
viscerales, dolor referido, 366
Telofase, 28
Temblor, 426
Temperatura
corporal
central, 541
control conductual, 544-545
normal, 541-543
presión de vapor de agua, 303-304
regulación, 541-546
desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina, 314
en equilibrio, 369
Tendón rotuliano, estudio del reflejo de estiramiento, 408
Tensión

muscular, 48-49, 406
superficial, 290-291
alveolar, surfactante, 291
alvéolos, 623
Terminaciones nerviosas
hormonas neurohipofisarias almacenadas, 555
libres, 355, 363
transmisión de impulsos, 52-55
Termogenia
hormonas tiroideas, 569
regulación de la temperatura, 543
Termorreceptores, 349
Testículos, 580, 603-605
Testosterona, 603-605
andrógenos, 580
colesterol, 516
deseo sexual, 613
efectos anabólicos, 629
espermatogenia, 601
metabolismo proteico, 521
osteoporosis, 599
Tetanización, 51
Textura, detección, 399
Tiamina, 535
Tic doloroso, 366-367

Tienda del cerebelo, cefalea, 367
Timo, preprocesamiento, 273-274
  linfocitos T, 268
Tipos sanguíneos, 275-278
  O-A-B, 275-276, 276t
  RH, 276-277
Tiritona, 541
  centro motor principal, 544
Tiroglobulina, 550-551, 565
  proteólisis, 566-567
  síntesis, 565
Tiroides, 565
  control del flujo sanguíneo, 116t
Tirosina, 454, 550
  cinasa, 584
Tirotoxicosis, insuficiencia cardíaca de alto gasto, 164
Tirótropos, 557t-558t
Tiroxina (T_4), 566, 567f
  generación de calor, 541
  liberación en sangre, 566-567
  metabolismo, 568
    proteico, 521
Tono
  muscular, 430
    regulación de la temperatura, 544

sueño REM, 446
parasimpático, 458
simpático, 458
parasimpático, 458
vasoconstrictor, 126-128
Tonómetro, 376
Toxemia, embarazo, 142-143
Toxicidad por oxígeno, altas presiones, 335-336
Trabajo respiratorio, 291
Tracto
neoespinotalámico, 363-364
olfatorio, 402
óptico, 387
rubroespinal, 414
solitario, 400-401
Traducción
código de ARN, 24
interacción hormona-receptor, 553
Tranquilizantes, 444
Transcortina, 574-575
Transcripción
genes, hormonas tiroideas, 568-570
génica, insulina, 587
interacción hormona-receptor, 553
Transducción, estímulo fisicoquímico en el impulso nervioso, 350

Transducina, 381
Transección, médula espinal, 411
Transferrina, 258
  característica singular, 258
Transfusión, 275-278
  compliancia diferida, 100
  insuficiencia renal, 276
Transportadores de glucosa, 584-585
Transporte activo, 31, 35-37
  ATP, 538
  gradiente electroquímico, 35-37
  primario, 35
    secreción de iones hidrógeno, 239
  secundario, 35
Tráquea, 294-295, 478
Tratamiento sustitutivo con estrógenos, 599
Traumatismo, desprendimiento de retina, 379
Trifosfato
  de adenosina (ATP)
    contracción muscular, 49, 631
    conversión de difosfato de adenosina, 507
    depleción, shock circulatorio, 173
    formación, 501-509
    fosforilación oxidativa de hidrógeno, 505-507, 506f
    fuente de energía, 538

glucólisis, 505
producción por las mitocondrias, 18
resumen, 507-508
uso de las funciones celulares, 18
de guanosina, 503
de inositol, 552
Triglicéridos, 510
digestión, 491
energía, 512-515
hígado, 512
insulina, 587
regulación de la liberación de energía, 514-515
síntesis, 511
hidratos de carbono, 513-514
proteínas, 514
transporte de lipoproteínas, 511
Tripéptidos, 495
Tripletes con código complementario, 22
Tripsina, 491
Triptófano, 527-528
Triyodotironina (T_3), 566, 567f
liberación, sangre, 566-567
metabolismo de T_4, 568
Trofoblastos, 615, 615f
Trombina

antitrombina III, 283
conversión de protrombina, 280-282
Trombo, 284
coronario, 156
Trombocitopenia, 284
Trombomodulina, 282
Tromboplastina, 281, 515
Tromboxano A_2, 123
Tromboxanos, efectos de los glucocorticoides, 579
Tronco(s)
del encéfalo
actividad motora, 408
control de la actividad cerebral, 439-440
entrada de fibras nerviosas, 357-358
localización del dolor, 364
núcleos vestibulares, 419-420
proceso mecánico de la alimentación, 531-532
reflejo miccional, 193
vías cerebelosas, 430
nerviosos, transmisión de señales, 43-44
Tropomiosina, 48
Troponina, filamentos de actina, 48
Tuberculosis, 324
Tubo digestivo
absorción de calcio, 597-598

control autónomo, 473
digestión y absorción, 490-496
hidrólisis, 490-492
feto, 622
funciones secretoras, 483-489
glándulas secretoras, 483
movimientos, 474-476
propulsivos, 474-476
pared, 471
peristaltismo, 474-476
reflejos, 474
sistema nervioso simpático, 473
trastornos generales, 499-500
Túbulo(s)
colector(es)
cortical, 191-192
renales
ADH, 562-563
reabsorción, 206
calcio, 596
secreción de potasio, 223-224
conector renal, 191-192
contorneado distal, dilución de la orina, 214
longitudinales, músculo, 55
proximales renales, 191-192

reabsorción, 204-207
renales, 191-192
bicarbonato, 237-238
iones bicarbonato, 240-241
reabsorción, potasio, 223-224
secreción, potasio, 223-224
sistema amortiguador
de amoníaco, 240
de fosfato, 235, 240-241
subdivisiones, 191-192
titulación de bicarbonato frente a iones hidrógeno, 239
transporte de glutamina, 240
velocidad de flujo, secreción de potasio, 224-225
renales distales, 191-192
concentración de la orina, 213
reabsorción
calcio, 596
segmento
final, 206
inicial, 205-206
secreción, iones hidrógeno, 238-239, 238f
secreción de potasio, 223-224
células
intercaladas, 225
principales, 224-225

seminíferos, 601
transversos (túbulos T), músculo, 56, 67
Tumor
adenohipófisis, 561-562
ectópico, 580

U

Ubiquinona, 506-507
Úlcera péptica, 498
Ultrafiltración, 108, 201-202
Umami, sabor, 399
Unidad(es)
contráctiles, 58
formadora de colonias de eritrocitos, 255
motora, 405
respiratorias, composición, 305
Unión neuromuscular
fármacos y su influencia, 54
músculo
esquelético, 52-55
liso, 59-60
Uracilo, 22
Urato, insuficiencia renal crónica, 250, 250f
Urea, 520
eliminación por la placenta, 617

formación, 524, 528
insuficiencia renal crónica, 249-250
reabsorción en los túbulos renales, 202, 203t
Uremia, 251
Uréteres, 192
Uretra
interna, acto sexual masculino, 602
posterior, 192
Urobilinógeno, 525
Útero, efectos de los estrógenos, 609-610
Utrículo, 417-418
Úvula, 420

V

Vacunación, 269
Válvula(s)
aórtica, 70, 165
estenosis, 166-167
auriculoventriculares (AV), tonos cardíacos, 165
cardíacas, 165-169
ileocecal, 472-473
mitral, 165
pulmonar, 165
tricúspide, 165
venosas, 104

Vapor de agua, 304
Vasoconstricción
control local del flujo sanguíneo, iones y factores químicos, 124
estimulación simpática, 125
regulación de la temperatura, 544
Vasoconstrictores, flujo sanguíneo, 98
Vasodilatación
control local del flujo sanguíneo
células endoteliales, 119-120
falta de nutrientes, 117
iones y factores químicos, 124
metabolitos, 117
ejercicio, 154
regulación de la temperatura, 543
Vasodilatadores, flujo sanguíneo, 98
Vasomovilidad, 106
Vasopresina
control del flujo sanguíneo, 123
shock circulatorio, 171
Vasopresor, 162
Vasos
epicárdicos, 155
porta hipotalámico- hipofisarios, 556
sanguíneos, *Véase también* Arteriolas, Capilares
ciclo endometrial, 611

constricción brusca, dilatación acompañante, 94
diámetro, resistencia, 97
distribución de los nervios simpáticos, 125, 127f, 128-129
flujo sanguíneo, determinantes, 96-97
gradiente de presión, 96-98
porta hipotalámico- hipofisarios, 556
radio, resistencia vascular, 97-98
relajación del músculo liso, 61
renales dañados, nefropatía crónica, 248
rotura, ictus, 415-416
sistémicos, 457
traumatismo, 279
velocidad del flujo sanguíneo, superficie transversal, 94
Vater, ampolla, bloqueo, 499
Vejiga urinaria
anatomía fisiológica, 192-193
conexiones nerviosas, 192-193
cuerpo frente a cuello, 192
nervios pélvicos, 193
Vello, andrógenos suprarrenales, 580
Vellosidades
aracnoideas, absorción en el LCR, 465
placentarias, 616
Velocidad
de la luz, 373

neta de difusión, 33-34
Vena(s), 93, 102-104
bloqueo, vasos colaterales desarrollados, 121
cava, 95t
constricción, 140
distensibilidad, 99
gasto cardíaco, 103
pancreática, 583
porta, 522, 583
reservorios de sangre, 104
válvulas, 104
varicosas, 104, 233
velocidad del flujo sanguíneo, 95t
volumen arterial, 94
Ventana oval, 393
Ventilación
acidosis respiratoria, 243
alcalosis respiratoria, 243-244
alveolar, 293-294
relación de flujo sanguíneo pulmonar, 308
tasa, 316
pulmonar, 287-295
aumento de las concentraciones de iones hidrógeno, 237
ejercicio, 634
mecánica, 289-291

personas aclimatadas y no aclimatadas, 331
vías aéreas
epitelio ciliado, 295
funciones, 294-295
revestimiento mucoso, 295
trabajo, espacio muerto fisiológico, 309
Ventrículo
contracciones, 88
derecho
hipertrofia, 83
cardiopatías congénitas, 169
insuficiencia, 168
izquierdo, 94
hipertrofia, 83
cardiopatías congénitas, 169
complejo QRS, 82f, 84
lesiones valvulares cardíacas relacionadas, 167
torsión como ayuda en la eyección ventricular, 65-66
origen de focos ectópicos, 88
Vénulas, 93
flujo sanguíneo, 95t, 105-106
Vermis, cerebelo, 421
Vesícula(s)
biliar, concentración de bilis, 488
seminal, líquido, 602

sinápticas, 341-342
Vestibulocerebelo, 424
Vía(s)
aéreas
epitelio ciliado, 295
funciones, 294-295
revestimiento mucoso, 295
aferentes al cerebelo, 421-422
interauriculares, 74
internodulares, 73
del lemnisco medial, 358-359
de la pentosa fosfato, liberación de energía, 508-509
de reentrada, 88
sensitivas, sistema nervioso central, transmisión de señales somáticas, 357-358
urinarias, 189-192
obstrucción, 247
Vía/tracto corticoespinal, 412-413, 430-431
efecto de las lesiones, 415-416
estimulación de las motoneuronas raquídeas, 415
fibras, 413-414
producción primaria de la corteza motora, 413-414
rigidez de descerebración, 417
Vibración, sensación, receptores táctiles, 355-357
Viento, efecto de enfriamiento, 542
Vigilia, prolongada, 447

Virilización, 580
Virus
fiebre, 545
de inmunodeficiencia humana, linfocitos T colaboradores, 272-273
Visión
binocular, 376
en color, 382-383
fotoquímica, 381
mecanismo tricolor, 382-383
neurofisiología, 387-392
Vista cansada, 368
Vitamina A, 534-535
deficiencia, 534-535
hígado, 525-526, 534-535
visión, 380
Vitamina B_1, 535
Vitamina B_2, 535
Vitamina B_6, 536
Vitamina B_{12}, 535-536
absorción, factor intrínseco, 536
almacenamiento, hígado, 525-526
anemia, 498, 535
deficiencia, 536
factor intrínseco, 256-257
y absorción, 498

íleon, 485
maduración de eritrocitos, 256-257
Vitamina C, 536
Vitamina D, 595-596
absorción de calcio, 536, 595
acciones, 596
almacenamiento, hígado, 525-526
formación, 595
osteomalacia, 251
Vitamina E, 536
Vitamina K, 536-537
activación
del factor de coagulación, 283
de la protrombina, 280
Vitaminas, 534-537
almacenamiento, hígado, 524
deficiencia, 534
metabolismo, 534
Volumen(es)
arterial
aclimatación, 331-332
aumento
insuficiencia cardíaca, 169
lesiones relacionadas de las válvulas cardíacas, 167
capacitancia vascular, 100

capilar, membrana respiratoria, 306
circulación sistémica, 94
ingravidez, 333
al nacer, 624
pulmones, 297
regulación por los riñones, 5
riñones, regulación, 96
shock circulatorio, 171
trastornos que producen un gran aumento, 232-233
celular, bomba de sodio-potasio (Na^+-K^+), 36
corriente, 292, 292f
determinación, 396-397
pulmonares
aumento y disminución, cavidad torácica, 289
cambio, presión transpulmonar, 290
enfermedad pulmonar restrictiva, 322
de reserva
espiratorio, 292, 292f
inspiratorio, 292, 292f
residual (VR), 292, 292f, 320, 321f
respiratorio por minuto, 293-294
Volúmenes/capacidades pulmonares, 291-293, 292f
Vómitos, 499-500
alcalosis, 244

W

Warfarina, 285

Wernicke, área, 433-434, 464

X

Xenobióticos, metabolismo, hígado, 524

Xenoinjerto, 277

Y

Yemas gustativas, 399

  función, 400

Yodo, 537

  sal, 572

Yoduro

  atrapamiento, 565

  organificación y acoplamiento, 566

  oxidación, 565

Yunque, 393

Z

Zona

  fascicular, 573, 579

  glomerular, 573, 576

  pelúcida, 614

  reticular, 573-574

Zónula, fibras, ojo, 374

Valores normales para medidas de laboratorio habituales seleccionadas

Sustancia	Media (valor «normal»)	Intervalo
Electrólitos		
Sodio (Na^+)	142 mmol/l	135-145 mmol/l
Potasio (K^+)	4,2 mmol/l	3,5-5,3 mmol/l
Cloruro (Cl^-)	106 mmol/l	98-108 mmol/l
Hiato aniónico	12 mEq/l	7-16 mEq/l
Bicarbonato (HCO_3^-)	24 mmol/l	22-29 mmol/l
Hidrogenión (H^+)	40 nmol/l	30-50 nmol/l
pH arterial	7,4	7,25-7,45
pH venoso	7,37	7,32-7,42
Ion calcio (Ca^{2+})	5,0 mg/dl	4,65-5,28 mg/dl
Calcio total	10,0 mg/dl	8,5-10,5 mg/dl
Ion magnesio (Mg^{2+})	0,8 mEq/l	0,6-1,1 mEq/l
Magnesio total	1,8 mEq/l	1,3-2,4 mEq/l
Fosfato total	3,5 mg/dl	2,5-4,5 mg/dl
Química de la sangre, no electrólitos		
Ácido úrico		H: 3,0-7,4 mg/dl
		M: 2,1-6,3 mg/dl
Albúmina	4,5 g/dl	3,5-5,5 g/dl
Bilirrubina conjugada		0-0,2 mg/dl
Bilirrubina total		0,2-1,0 mg/dl
Creatinina	1,0 mg/dl	0,6-1,3 mg/dl
Fosfatasa alcalina		H: 38-126 U/l
		M: 70-230 U/l
Glucosa	90 mg/dl	70-115 mg/dl
Nitrógeno ureico en sangre	14 mg/dl	10-26 mg/dl

Sustancia	Media (valor «normal»)	Intervalo
Osmolaridad	282 mOsm/l	275-300 mOsm/l
Proteína total	7,0 g/dl	6,0-8,0 g/dl
Gases en sangre		
Saturación de O_2 arterial	98%	95-99%
PO_2 arterial	90 mmHg	80-100 mmHg
PO_2 venosa	40 mmHg	25-40 mmHg
PCO_2 arterial	40 mmHg	35-45 mmHg
PCO_2 venosa	45 mmHg	41-51 mmHg
Hematología		
Hematocrito	H: 42%	H: 39-49%
	M: 38%	M: 35-45%
Hemoglobina	H: 15 g/dl	H: 13,5-17,5 g/dl
	M: 14 g/dl	M: 12-16 g/dl
Eritrocitos	H: 5,5 × 10^8/µl	4,3-5,7 × 10^8/µl
	M: 4,7 × 10^8/µl	4,3-5,7 × 10^8/µl
Volumen corpuscular medio	90 fl	80-100 fl
Tiempo de protrombina		10-14 s
Plaquetas		150-450 × 10^3/µl
Leucocitos, total		4,5-11,0 × 10^3/µl
Lípidos		
Colesterol total		< 200 mg/dl
Lipoproteínas de baja densidad		< 130 mg/dl

Sustancia	Media (valor «normal»)	Intervalo
Lipoproteínas de alta densidad		H: > 29 mg/dl
		M: > 35 mg/dl
Triglicéridos		H: 40-160 mg/dl
		M: 35-135 mg/dl

Esta tabla no es una lista exhaustiva de valores de laboratorio. La mayoría de estos valores son referencias aproximadas utilizadas por los Medical Centers Clinical Laboratories de la University of Mississippi; los intervalos normales pueden variar entre diferentes laboratorios clínicos. Los valores medios «normales» y las unidades de medida pueden también diferir ligeramente de los recogidos en *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*, 14.ª edición. Por ejemplo, los electrólitos a menudo se indican en miliequivalentes por litro (mEq/l), una medida de carga eléctrica de un electrólito, o en milimoles por litro.

H, hombre; *M,* mujer, Pco_2, presión parcial de dióxido de carbono; Po_2, presión parcial de oxígeno.